

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV – Campus Innenstadt

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Sektion Klinische Infektiologie

Leiter: Prof. Dr. med. Johannes Bogner

Prävalenz, Risikofaktoren und Bedeutung mittelgradiger Proteinurie bei HIV-positiven Patienten

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Andreas Johannes Zeder

aus Erlangen

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Johannes Bogner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Josef Eberle Prof. Dr. med. Franz-Josef Falkner von Sonnenburg
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. Ulrich Seybold
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	13.10.2016

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 HIV und AIDS.....	5
1.1.1 Geschichte.....	5
1.1.2 Struktur und Replikation des HI-Virus.....	5
1.1.3 Krankheitsbild und Verlauf.....	7
1.1.4 Stadieneinteilung der HIV-Infektion	11
1.1.5 Epidemiologie	12
1.2 Proteinurie.....	14
1.2.1 Pathophysiologie	15
1.2.2 Bedeutung für den Krankheitsverlauf	18
1.3 Beziehung zwischen HIV und Niere	19
1.4 Ziel der Arbeit.....	20
2. Material und Methoden	22
2.1 Art und Design der Studie	22
2.2 Datensammlung	23
2.3 Statistische Analyse	27
3. Ergebnisse.....	31
3.1 Deskriptive Statistik	33
3.2 Univariate Analyse	36
3.2.1 Demographische Daten.....	36
3.2.2 HIV-spezifische Daten	39
3.2.3 Antiretrovirale Therapie	40
3.2.4 Komedikation.....	44
3.2.5 Komorbiditäten.....	46
3.2.6 Laborwerte.....	49
3.3 Multivariate Analyse.....	50
3.3.1 Best subsets approach.....	50
3.3.2 Pathophysiologisch orientiertes Modell	51
3.3.3 Interaktionen	52
4. Diskussion	57
4.1 Hohe Prävalenz der mittelgradigen Proteinurie	57
4.2 Ergebnisse der multivariaten Analyse	58
4.2.1 Tenofovir.....	58
4.2.2 Höheres Patientenalter	61
4.2.3 Erhöhter Blutdruck.....	63

4.2.4 BMI als Risikofaktor	64
4.2.5 Dauer der antiretroviralen Medikation.....	66
4.2.6 Auswirkungen der CD4-Zellzahl	67
4.2.7 Nikotinabusus als Risikofaktor.....	69
4.2.8 Diskussion von Confounding und Interaktionen	70
4.3 Ergebnisse der univariaten Analyse	72
4.3.1 Demographische Faktoren	72
4.3.2 Antiretrovirale Medikation	74
4.3.3 Komedikation.....	76
4.3.4 Komorbiditäten.....	76
4.4 Fehlende Leitlinien.....	81
4.5 Mittelgradige Proteinurie als Prädiktor renaler Dysfunktion.....	85
4.6 Limitationen.....	87
5. Zusammenfassung	89
6. Abkürzungsverzeichnis	91
7. Abbildungsverzeichnis.....	93
8. Tabellenverzeichnis	94
9. Literaturverzeichnis.....	95

1. Einleitung

1.1 HIV und AIDS

1.1.1 Geschichte

Im Jahr 1981 kam es in den USA erstmalig zu einer Häufung bislang seltener und tödlich verlaufender Krankheiten, vor allem im Homosexuellen-Milieu in verschiedenen Großstädten der Ost- und Westküste [1]. Zuvor junge und gesunde Menschen entwickelten plötzlich Krankheiten, die bis dahin vor allem bei immunsupprimierten Patienten auftraten, wie z.B. durch *Pneumocystis jirovecii* verursachte Pneumonien [2-4], Kaposi-Sarkome mit ihren typischen Hautläsionen und rezidivierende Infektionen durch opportunistische Erreger [5].

In der Folge fand man dieses neuartige Krankheitsbild ebenfalls bei i.v.-Drogenabhängigen sowie bei Hämophilie-Patienten [6, 7], die regelmäßig Bluttransfusionen erhielten, was zum ersten Mal eine virale Genese der Erkrankung in den Fokus rückte [8].

Dieser spezifische Symptomenkomplex, der beim Menschen in Folge eines vorhandenen Immundefekts oder nach Zerstörung des Immunsystems auftrat, wurde als Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) bezeichnet, wobei zunächst unklar war, was diese Zerstörung induzierte [8].

Infolge der intensiven Forschungen nach der Ursache von AIDS wurde 1983 fast zeitgleich von verschiedenen Forschergruppen einerseits am Institut Pasteur in Paris [9], andererseits am National Health Cancer Institute in Bethesda/USA ein Virus als infektiöses Agens bestimmt [10, 11]; nach anfänglichen Differenzen in der Nomenklatur nannte man dieses Virus ab 1986 weltweit einheitlich Humanes Immundefizienz-Virus (HIV). In diesem Jahr isolierte man außerdem einen weiteren Typ des HI-Virus aus westafrikanischen AIDS-Patienten – dieser erhielt den Namen HIV-2, während man das zuerst entdeckte Virus konsequenterweise als HIV-1 bezeichnete [12].

Die Ursprünge des Virus liegen in West- und Zentralafrika, wo es nach aktueller Studienlage in den 50er- bzw. 60er-Jahren des 20. Jahrhunderts zu einem Überspringen des Simianen Immundefizienz-Virus (SIV) von Schimpansen auf den Menschen kam [13-15] – die älteste, im Nachhinein HIV-positiv getestete Blutprobe stammt aus dem Jahre 1959 aus Kinshasa, der Hauptstadt der heutigen Demokratischen Republik Kongo [16].

1.1.2 Struktur und Replikation des HI-Virus

HIV gehört zur Gattung der Lentiviren, die Teil der Familie der Retroviren und Unterfamilie der Orthoretroviren sind [17]. Als Retroviren bezeichnet man jene Gruppe von Viren, bei denen zur

Weitergabe der biologischen Information zunächst RNA mithilfe reverser Transkription in DNA umgeschrieben und diese anschließend in das Genom der Wirtszelle eingebaut wird. Der Informationsfluss verläuft damit im Vergleich zu anderen Viren umgekehrt („retro“grad) [18].

Das HI-Virus hat einen Durchmesser von ca. 120 nm und besteht aus zwei Kopien einzelsträngiger RNA, die für die neun Gene des Virus kodiert und von einem konischen Kapsid umschlossen ist, welches aus ca. 2000 Kopien des viralen Proteins p24 besteht. Die einzelsträngige RNA ist eng mit Nukleokapsid-Proteinen wie p7 und Enzymen assoziiert, die zur Entwicklung des Virions notwendig sind, wie z.B. Reverse Transkriptase, Proteasen, Ribonuklease und Integrase [19]. Diese Strukturen sind wiederum von einer aus dem viralen Protein p17 bestehenden Matrix sowie der Virushülle umgeben, in die unter anderem das Protein Env eingebettet ist. Env besteht aus drei Molekülen des Glykoproteins gp120, die aus dem Virus herausragen, sowie drei Molekülen des Transmembran-Glykoproteins gp41, die Env in der Virushülle verankern. Dieser Glykoproteinkomplex befähigt das Virus dazu, an Zielzellen anzudocken und mit ihnen zu fusionieren, um den Infektionszyklus zu starten [20-22].

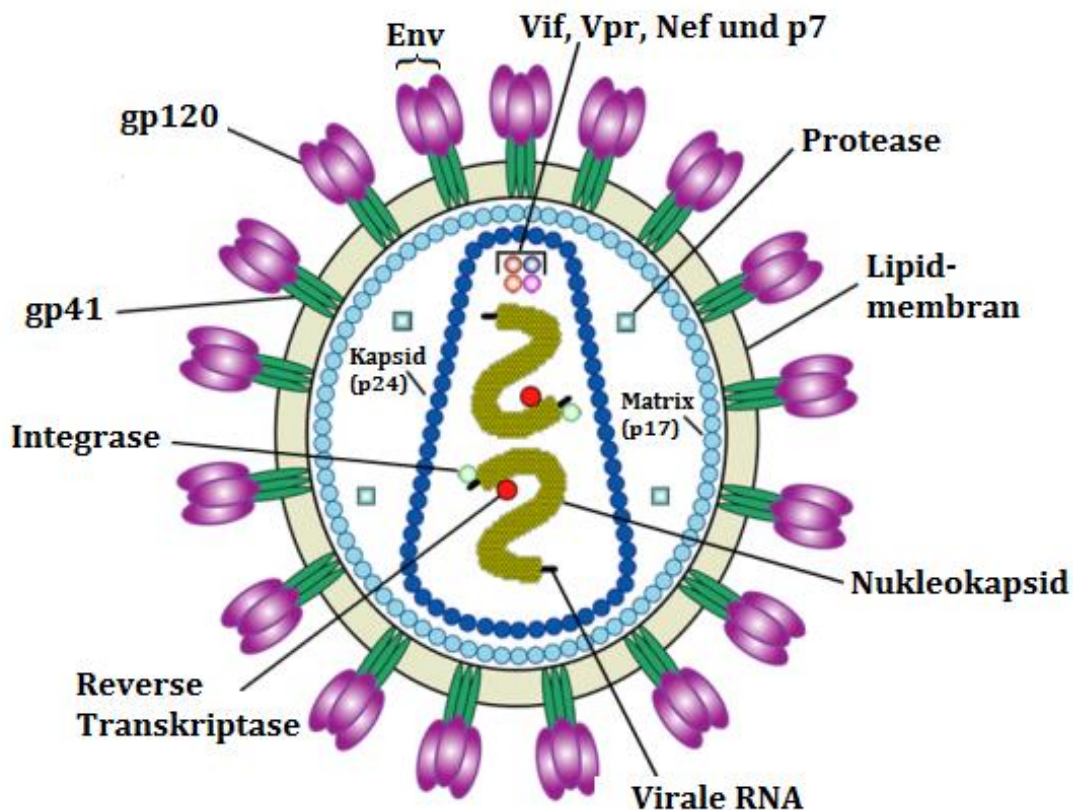


Abbildung 1: Schema des HI-Virus, modifiziert nach [23]
RNA: Ribonukleinsäure

Voraussetzung für den Zelleintritt des Virus und damit die Infektion der Zielzelle ist der CD4-Rezeptor, da der Eintritt von HIV in die Zelle durch die Interaktion von gp120 und CD4-Rezeptor

vermittelt wird [24]. Dieser befindet sich auf der Oberfläche von T-Lymphozyten, T-Zell-Vorläuferzellen in Knochenmark und Thymus, Monozyten und Makrophagen, eosinophilen Granulozyten, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des ZNS, die man in ihrer Gesamtheit als CD4-positive Zellen bezeichnet. Bevorzugt befällt HIV jedoch T-Helferzellen und Makrophagen [20]. Abgesehen vom CD4-Rezeptor ist in Abhängigkeit vom Zelltropismus des Virus ein bestimmter Chemokinrezeptor notwendig: CCR5 für m-trope (Makrophagen befallende) und CXCR4 für t-trope (T-Zellen befallende) Viren [25-27].

Nach Eintritt des Virus in die Zelle kommt es zur Freisetzung der beiden einsträngigen RNA-Genome aus dem Kapsid; diesen Vorgang bezeichnet man als Uncoating. Im Anschluss werden die RNA-Genome – wie bereits eingangs erwähnt – mithilfe des Enzyms Reverse Transkriptase in doppelsträngige DNA umcodiert, welche daraufhin in den Zellkern gelangt. Dort baut das Enzym Integrase die virale DNA in das Wirtsgenom ein, wo sie dauerhaft integriert bleibt. Bei Stimulation der infizierten Zelle durch zelluläre RNA-Polymerasen erfolgt die Transkription [28]. Anschließend gelangt die so entstandene RNA ins Zytoplasma, wo HIV-Polyproteine wie Gag, Pol oder Env synthetisiert werden. Das Virion wird zusammengebaut, verlässt die Zelle durch Knospung (das sogenannte Budding) und kann nach Abschluss eines Reifungsprozesses weitere Zellen infizieren [29].

1.1.3 Krankheitsbild und Verlauf

Eine HIV-Infektion führt ohne antiretrovirale Therapie zu einem langsamen und fortschreitenden Abbau des Immunsystems. Einen Überblick über diesen Verlauf mit den entsprechenden klinischen Konsequenzen gibt Abbildung 2.

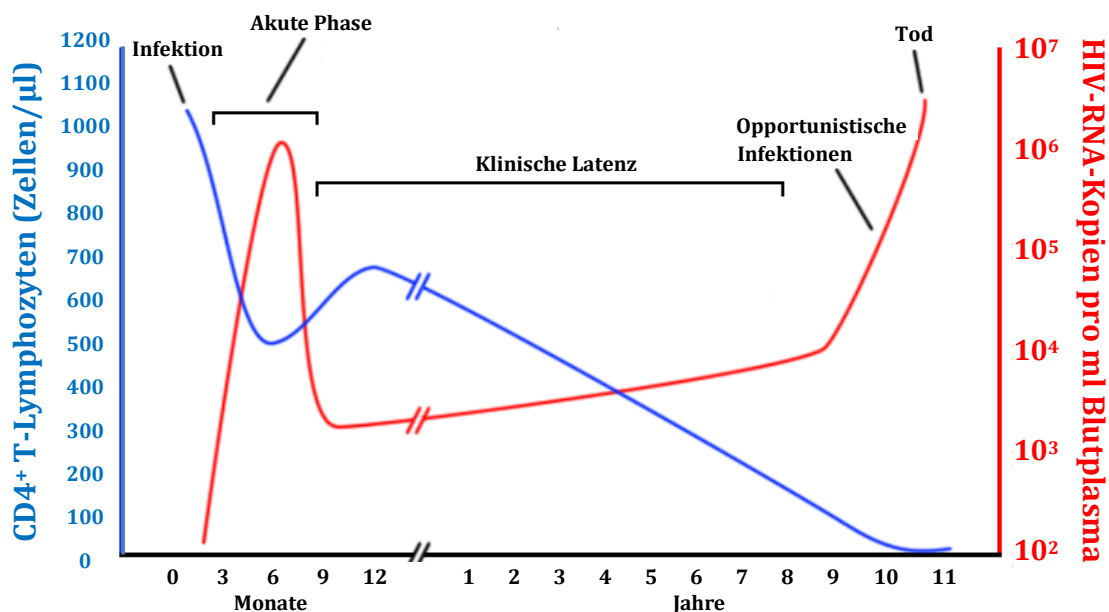


Abbildung 2: Der natürliche Verlauf einer HIV-Infektion, modifiziert nach [30]
RNA: Ribonukleinsäure

HIV wird parenteral übertragen, beispielsweise durch ungeschützten hetero- oder homosexuellen Geschlechtsverkehr oder die Exposition zu infizierten Körpersekreten im Rahmen einer Bluttransfusion oder Nadelstichverletzung. Möglich ist auch eine perinatale Übertragung von einer infizierten Mutter auf das Kind während Geburt oder Stillzeit. Die Infektionswahrscheinlichkeit hängt dabei von verschiedenen Faktoren wie z.B. der Art der Transmission [31] oder der HI-Viruslast des Überträgers [32] ab. Eine Übertragung durch Alltagskontakte mit Infizierten bzw. durch Insekten erscheint äußerst unwahrscheinlich [33].

Kommt es zu einer Infektion, so ist das Virus bereits wenige Tage nach der Erstinfektion in den Lymphknoten nachweisbar. Nachdem sich dort die Zellen der Immunabwehr in direkter topographischer Nachbarschaft zu den Zielzellen der HIV-Infektion befinden, wie zum Beispiel CD4-positiven T-Lymphozyten und Makrophagen, kommt es zu einer initial raschen Vermehrung des Virus. Diese manifestiert sich als ausgeprägte Plasmavirämie sowie vermehrtes Auftreten von HIV-Antigen p24 und infizierten mononuklearen Zellen im Blut [34]. Das Auftreten erster klinischer Symptome ist das Korrelat für Virämie und Verteilung der Viren in andere Organe, vorzugsweise in die des lymphatischen Systems. In dieser akuten Phase wenige Wochen nach der Erstinfektion bietet ein Teil der Patienten ein Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild mit den unspezifischen Leitsymptomen Lymphknotenschwellung, Fieber, Angina tonsillaris, makulopapulöses Exanthem und Myalgien, welches man als akutes retrovirales Syndrom bezeichnet, während andere Patienten symptomfrei bleiben [35]. Die oftmals variable Klinik sowie die Tatsache, dass diese Phase relativ häufig auch oligo- bzw. sogar komplett asymptomatisch bleibt, führen dazu, dass die HIV-Infektion in vielen Fällen ohne konkreten Verdacht zunächst unerkannt bleibt und die Diagnose zu selten bzw. zu spät gestellt wird [36] [37], was sich einerseits prognoseverschlechternd für die Betroffenen auswirkt, andererseits das Risiko weiterer, ebenfalls unerkannter Übertragungen birgt.

Nach diesem Zeitraum beobachtet man eine Verlangsamung der initial raschen HIV-Replikation und -Ausbreitung, was den Effekt der gesteigerten Immunantwort durch neu gebildete HIV-spezifische T-Lymphozyten widerspiegelt. Von CD8-positiven Zellen gebildete Mediatoren scheinen eine zusätzliche bremsende Wirkung auf die Virusreplikation in der Frühphase der akuten Infektion zu haben [38, 39]. Sechs bis zwölf Wochen nach der Erstinfektion gelingt schließlich der Nachweis humoraler Antikörper gegen das HI-Virus; das erstmalige Auftreten dieser spezifischen Antikörper bezeichnet man als Serokonversion. Mit der Serokonversion beginnt eine Phase der klinischen Latenz. Diese Periode dauert mehrere Jahre an, wobei die meisten Patienten bei geringer Viruslast im Blut klinisch asymptomatisch sind; allerdings sind sie weiterhin potentiell infektiös. Nur in seltenen Fällen entwickelt sich eine persistierende generalisierte Lymphadenopathie [29]. Die Viruslast befindet sich in dieser Phase auf einem

relativ stabilen Niveau; ihre interindividuell unterschiedliche Höhe stellt einen starken Prädiktor für das klinische Outcome der Patienten dar [40].

Diese Phase der klinischen Latenz dauert im Durchschnitt 10 Jahre an und ist durch ein Gleichgewicht zwischen Virusproduktion und -clearance gekennzeichnet [41], wobei die Anzahl der CD4-positiven Zellen und damit die Immunkompetenz kontinuierlich abnimmt. Damit einhergehend beobachtet man einen erneuten Anstieg der Viruslast, womit die symptomatische Phase der HIV-Infektion eingeleitet wird.

Der zunehmende Verlust von CD4-T-Helferzellen mindert – wie oben bereits erwähnt – fortschreitend die Immunkompetenz, was das Auftreten opportunistischer Infektionen und Tumoren zur Folge haben kann. Grundsätzlich handelt es sich hierbei um Erkrankungen, die sich bei intaktem Immunsystem äußerst selten manifestieren.

In der symptomatischen Phase können sich Beschwerden oder Erkrankungen manifestieren, die nach der CDC-Klassifikation der klinischen Kategorie B (siehe Tabelle 1) zugeordnet werden. Darunter versteht man Krankheiten wie beispielsweise orale Candida-Infektionen, eine durch das Epstein-Barr-Virus ausgelöste orale Haarleukoplakie oder den Herpes Zoster, die zwar nicht AIDS-definierend, allerdings kausal auf die HIV-Infektion und ihren Effekt auf das Immunsystem zurückzuführen sind und auf eine Verminderung der zellulären Immunabwehr hindeuten. In der folgenden Tabelle ist die aktuell gültige klinische Stadieneinteilung nach den Centers for Disease Control and Prevention zusammengefasst.

Kategorie A: Asymptomatische HIV-Infektion	Kategorie B: HIV-assoziierte Erkrankungen	Kategorie C: AIDS-definierende Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie • Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> • Bazilläre Angiomatose • Entzündungen des kleinen Beckens, insbesondere bei Komplikation durch Tuboovarialabszess • Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach ≥ 2 Rezidiven in einem Dermatom • Idiopathische thrombozytopenie Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über $38,5^{\circ}\text{C}$ oder > 1 Monat bestehende Diarrhöen • Listeriose • Orale Haarleukoplakie • Oropharyngeale Candidose • Periphere Neuropathie • Vulvovaginale Candidose: chronisch (> 1 Monat), häufig, schlecht therapierbar • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ 	<ul style="list-style-type: none"> • Burkitt-Lymphom (oder äquivalent) • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Chronische intestinale Isosporiasis, > 1 Monat bestehend • Chronische intestinale Kryptosporidiose, > 1 Monat bestehend • CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Visusverlust) • Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose • Disseminierte oder extrapulmonale Kokzidioidomykose • Extrapulmonale Kryptokokkose • Herpes-simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend); oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis • HIV-bedingte Enzephalopathie • Immunoblastisches Lymphom (oder äquivalent) • Invasives Zervixkarzinom • Kaposi-Sarkom • Mycobacterium-avium-Komplex oder Mycobacterium kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies, disseminiert oder extrapulmonal • Ösophageale Candidose • Pneumocystis-carinii-Pneumonie • Primär zerebrales Lymphom • Progressive multifokale Leukoencephalopathie • Rezidivierende bakterielle Pneumonien, > 2 innerhalb eines Jahres • Rezidivierende Salmonellen-Septikämie • Tuberkulose, pulmonal / extrapulmonal • Wasting-Syndrom • Zerebrale Toxoplasmose

Tabelle 1: Überblick über klinische Kategorien der CDC-Klassifikation, zusammengefasst nach [42]
CMV: Zytomegalievirus

Analog zum im Abbildung 2 dargestellten Krankheitsverlauf treten im späteren Verlauf AIDS-definierende Erkrankungen der klinischen Kategorie C hinzu – dazu zählen unter anderem die eingangs erwähnten Kaposi-Sarkome und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien. Die 1987 vom CDC erstellte Liste umfasste ursprünglich 23 AIDS-definierende Erkrankungen und wurde 1993 um die pulmonale Tuberkulose durch Mycobacterium tuberculosis, das invasive Zervixkarzinom und rezidivierende Pneumonien ergänzt [42]. Ohne kombinierte antiretrovirale Therapie führen sie innerhalb eines interindividuell unterschiedlichen Zeitraums bei einem Großteil der Patienten schlussendlich zum Tod.

Vor Beginn der cART-Ära verstarb ein Großteil der HIV-Patienten an AIDS, wobei zwischen dem ersten Auftreten einer AIDS-definierenden Erkrankung und dem Tod zwischen zwei und vier Jahren lagen [43]. Durch die Verfügbarkeit antiretroviraler Medikation und Therapieschemata

lässt sich mittlerweile der Progress der Erkrankung bis zum Stadium AIDS in der Regel vermeiden oder zumindest verlangsamen [44]. Unter maximaler Suppression der HIV-RNA kommt es somit auch zu einer Erholung der CD4-Zellzahlen und einer gesteigerten Lebenserwartung: HIV-Positive in Ländern mit guter medizinischer Versorgung haben im Alter von 20 Jahren im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung aktuell 2/3 der Jahre zu leben; konkret bedeutet das, ein 20jähriger HIV-positiver Patient unter diesen Umständen durchschnittlich weitere 43 Jahre leben wird, während ein 35jähriger Patient weitere 32 Lebensjahre zu erwarten hat [45]. Diese Angleichung der Lebenserwartung stützt ebenfalls die Erkenntnis, dass HIV-Positive unter cART in den ersten 5 Jahren nach Erstinfektion im Vergleich zur Normalbevölkerung keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mortalität aufweisen [46]. Die Lebenserwartung asymptomatischer therapienaiver HIV-Patienten nähert sich zunehmend den Werten nicht-infizierter Menschen gleichen Geschlechts und Alters [47].

1.1.4 Stadieneinteilung der HIV-Infektion

In den meisten Fällen wird weiterhin die revidierte CDC-Klassifikation aus dem Jahr 1993 zur Stadieneinteilung genutzt, in die als Kriterien sowohl die absolute CD4-Zellzahl als auch die Klinik des Patienten eingehen. Beide Kriterien werden in jeweils drei Stadien eingeteilt: Je nach Komorbidität wird den Patienten der Buchstabe A (asymptomatisch), B (HIV-assoziierte Erkrankung) oder C (AIDS-definierende Erkrankung) zugeteilt (siehe Tabelle 1 in Kapitel 1.1.2), während sie in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl eine Zahl zwischen 1 (≥ 500 CD4-Zellen/ μ l) und 3 (< 200 / μ l) erhalten, was folgendermaßen zum entsprechenden CDC-Stadium kombiniert wird:

	Klinische Kategorien		
Zahl der CD4+-Zellen	Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS-definierende Erkrankung
$\geq 500/\mu$l	A1	B1	C1
200 - 499/μl	A2	B2	C2
$< 200/\mu$l	A3	B3	C3

Tabelle 2: Einteilung der HIV-Erkrankung in CDC-Stadien, modifiziert nach [42]

Grundsätzlich wird ein Patient bei Fortschreiten der Erkrankung neu klassifiziert, wohingegen keine Rückstufung bei Besserung der klinischen oder laborchemischen Parameter erfolgt. So wird beispielsweise ein bislang asymptomatischer Patient mit 630 CD4-Zellen/ μ l (Kategorie A1) bei einem Abfall der CD4-Zellen auf 450/ μ l und erstmaligem Auftreten von Mundsoor der Kategorie B2 zugeteilt. Kommt es nun nach erfolgreicher Therapie der Candida-Infektion und Beginn der antiretroviralen Therapie zu einem Anstieg der CD4-Zellzahl auf 540/ μ l, bleibt die Klassifikation in der Kategorie B2 dennoch bestehen. Entgegen der in Europa üblichen Praxis

werden HIV-positive Patienten in den USA bereits bei einem Abfall der CD4-Zellzahl unter 200/ μ l dem Stadium AIDS zugeteilt, unabhängig vom Auftreten möglicher Komorbiditäten [42]. Damit bietet die CDC-Klassifikation zwar eine gute Orientierungsmöglichkeit zum bis dato schlechtesten klinischen und immunologischen Zustand eines HIV-Patienten im Verlauf seiner Erkrankung, die Aussagekraft über die aktuelle Situation ist jedoch begrenzt.

1.1.5 Epidemiologie

Im Hinblick auf die vorherrschenden Übertragungswege sowie Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen zeigt sich ein sehr unterschiedliches Bild: In den entwickelten Ländern Mittel- und Westeuropas sowie Nordamerikas ist homosexueller Geschlechtsverkehr der häufigste Übertragungsmodus, in den Ländern des ehemaligen Ostblocks hingegen sind dies intravenöser Drogenabusus und der Austausch von Spritzen. Im subsaharischen Afrika infizieren sich die meisten Menschen durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr. In Ländern, in denen Hochrisikopopulationen wie Homosexuelle und Drogenabhängige den Großteil der HIV-Infizierten stellen, sind vor allem Männer betroffen, ansonsten stellen Frauen die Mehrheit dar. In absoluten Zahlen weltweit lässt sich jedoch keine Geschlechterpräferenz erkennen [48].

Mehr Menschen als jemals zuvor leben mit HIV (siehe auch Abbildung 3): Am Ende des Jahres 2012 waren es weltweit schätzungsweise 35,3 Millionen (Konfidenzintervall 32,2-38,8), was einer Zunahme von 18% seit 2001 entspricht [49]. Dies spiegelt auf der einen Seite die weiterhin große Zahl der Neuinfektionen wider, auf der anderen Seite aber auch die Fortschritte in der antiretroviralen Therapie und den verbesserten Zugang dazu, was in einer deutlich höheren Lebenserwartung resultiert (s. auch Kapitel 1.1.3).

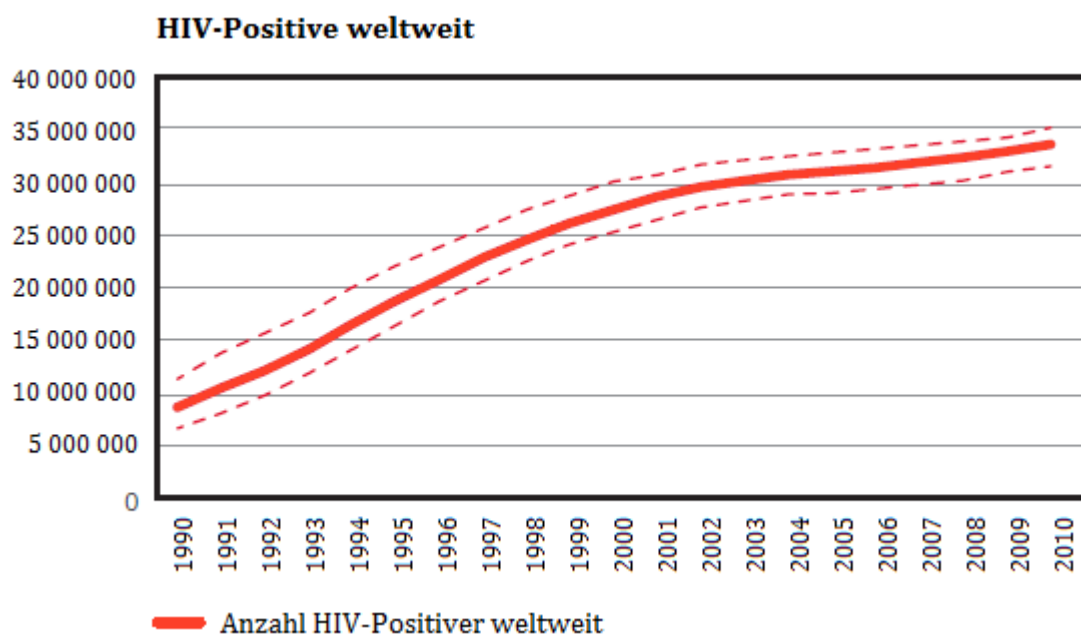


Abbildung 3: Entwicklung der Anzahl mit HIV lebender Menschen, modifiziert nach [50]

Die Anzahl der Menschen, die an AIDS verstarben, fiel im Jahr 2012 auf 1,6 (CI 1,4-1,9) Millionen, deutlich unter den Höhepunkt von 2,2 Millionen, zu dem es Mitte des letzten Jahrzehnts kam. Nach neuesten Berechnungen konnten seit 1995 in den Ländern der Dritten Welt 2,5 Millionen Todesfälle durch die Einführung der antiretroviralen Therapie verhindert werden. Ein Großteil zu dieser Erfolgsgeschichte trug der stark ausgeweitete Zugang zu Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren bei; allein im Jahr 2010 wurden dadurch 700000 AIDS-assoziierte Todesfälle abgewendet.

Andererseits kam es in diesem Jahr immer noch zu 2,7 Millionen HIV-Neuinfektionen, davon 390000 bei Kindern, was allerdings einem Rückgang um 15% seit 2001 sowie 21% seit 1997 entspricht, dem Höhepunkt der Epidemie. Wie auch Abbildung 4 zu entnehmen ist, werden sowohl die AIDS-bedingten Todesfälle als auch die HIV-Neuinfektionen weiterhin abnehmen. Eine negative Ausnahme dieser insgesamt erfreulichen Entwicklung stellen jedoch Osteuropa und Zentralasien dar: Seit Beginn der 90er Jahre breitete sich das Virus in diesen Regionen mit einer beängstigenden Dynamik aus, zwischen 2001 und 2010 nahmen die Neuinfektionen dort um 250% zu.

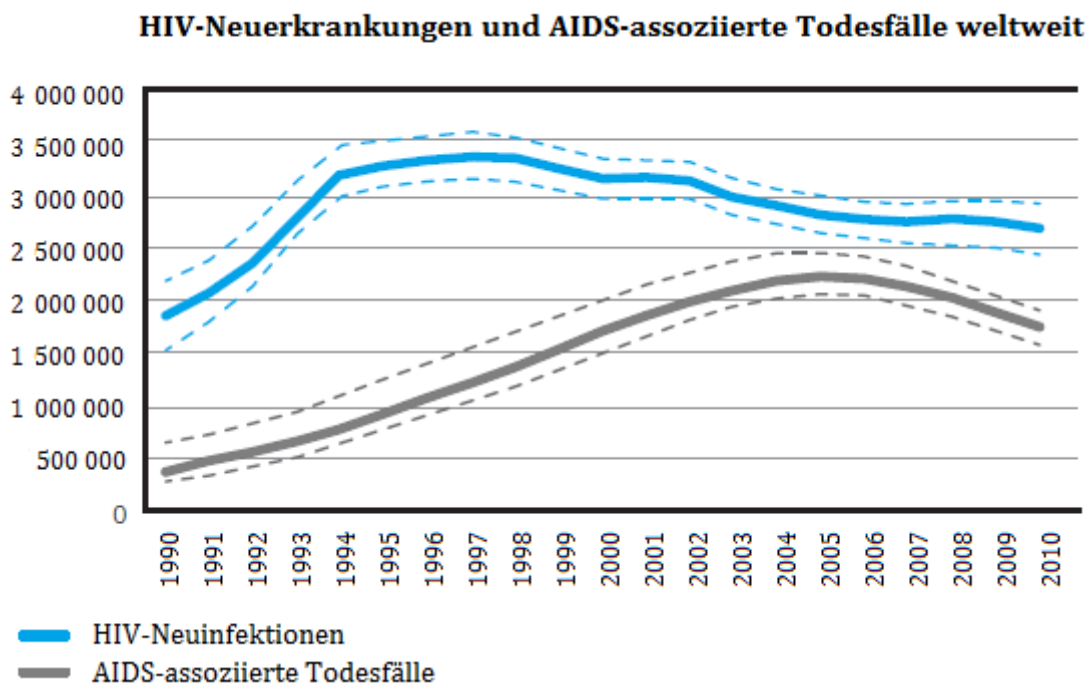


Abbildung 4: HIV-Neuinfektionen und AIDS-assoziierte Todesfälle, modifiziert nach [50]

UNAIDS schätzt die Zahl der 2010 weltweit mit HIV lebenden Menschen auf 35,3 Millionen bei 2,3 Millionen Neuinfektionen und 1,8 Millionen durch AIDS verursachten Todesfällen. Mit 22,9 Millionen HIV-Infizierten (67,4% aller Fälle weltweit bei nur 12% der Weltbevölkerung), 1,9 Millionen Neuinfektionen (70,4% der Fälle) und 1,2 Millionen Todesfällen (66,7%) trägt das südlich der Sahara liegende Afrika die Hauptlast der Pandemie. Noch anschaulicher wird das

Ausmaß dieser Pandemie bei Betrachtung der täglichen Neuinfektionen: Sie liegen bei über 7000 pro Tag. Abschließend veranschaulicht Abbildung 5 die weltweite Verteilung der Menschen, die mit HIV leben.

Anzahl HIV-positiver Menschen (2010)

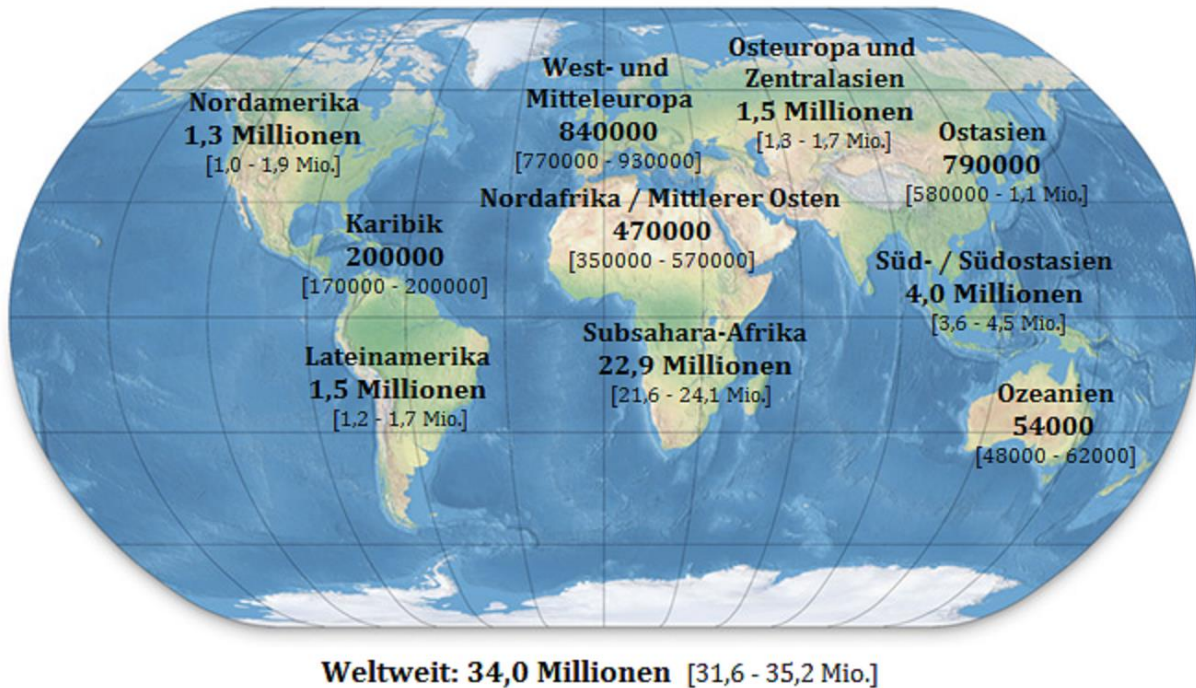


Abbildung 5: Menschen mit HIV, nach WHO-Regionen getrennt. 95%-Konfidenzintervall in Klammern. Modifiziert nach [50] und [51]
Mio.: Million, WHO: World Health Organization

1.2 Proteinurie

Als Proteinurie bezeichnet man die vermehrte Ausscheidung von Proteinen im Urin [52].

Geringe Proteinmengen (~50 mg pro Tag) gelangen auch physiologischerweise in den Endharn, eine Proteinurie von mehr als 100 mg pro 24h ist allerdings als pathologisch zu werten. Sie kann einerseits Indikator für eine Nierenschädigung sein – z.B. im Zuge eines Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie – andererseits schädigt auch die Proteinurie selbst die Niere, was zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung führen kann. Bei großen Eiweißverlusten, wie sie beispielsweise beim nephrotischen Syndrom auftreten, kann es außerdem zu extrarenalen Störungen wie Hypoproteinämie mit Ödemen, Hyperlipoproteinämie, Immunglobulinmangel oder Thromboseneigung kommen [53].

Bei einer Schädigung des glomerulären Filters spricht man von einer glomerulären Proteinurie, die die mit Abstand häufigste Proteinurieform darstellt. Im Gegensatz zur selektiven Proteinurie,

in deren Rahmen nur niedermolekulare Proteine wie Albumin und β 2-Mikroglobulin ausgeschieden werden, ist die nicht-selektive Proteinurie zu sehen, bei der es zu einer ungehinderten Passage auch höhermolekularer Proteine in das Tubulussystem und einer konsekutiven Anpassung der Proteinverteilung im Urin an die des Blutplasmas kommt. Eine derartig erhöhte Permeabilität des glomerulären Filters tritt typischerweise bei Glomerulonephritiden auf, kann aber auch durch chronische Schädigung wie beim Diabetes mellitus oder langjähriger Medikamenteneinnahme auftreten, ebenso nach akuter Intoxikation oder ischämischer Schädigung durch Hypotonie, Nierenarterienstenosen oder Nierenvenenthrombosen.

Die Proteinurie dient als Indikator für eine Nierenschädigung, die bei der akuten Glomerulonephritis zu einem Verlust der selektiven Permeabilität der glomerulären Filtermembran, einer Einschränkung der Filtrationsrate und einer Zunahme der proximalen und distalen Natriumresorption führt. Vor dem Hintergrund einer chronischen Glomerulonephritis kann es zum nephrotischen Syndrom mit der zuvor genannten Symptomatik und zusätzlicher Bildung generalisierter Ödeme als Folge der Natriumretention sowie des renalen Eiweißverlusts kommen. Die konsekutive Dyslipidämie bringt auf lange Sicht ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen mit sich, der Immunglobulinmangel eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen. Eine Langzeitkomplikation der chronischen Glomerulonephritis besteht in der langsam irreversiblen, progredienten Einschränkung der Nierenfunktion durch Schädigung des Nephrons bis hin zur chronischen Niereninsuffizienz. Finale Folge können Nierenersatztherapien wie Hämo- oder Peritonealdialyse und Transplantation sein [54-56]. Weniger häufig ist die tubuläre Proteinurie, bei der die spezifische Resorption niedermolekularer Proteine in den proximalen Nierentubuli vermindert ist, was beispielsweise im Rahmen einer interstitiellen Nephritis auftreten kann.

1.2.1 Pathophysiologie

Wie zuvor beschriebenen, werden Proteine in der Niere zunächst filtriert und im weiteren Verlauf reabsorbiert; Störungen dieses Systems bedingen unterschiedliche Proteinurieformen, die anhand der Eiweißzusammensetzung und -menge voneinander abzugrenzen sind [52]. Hierbei differenziert man je nach Lokalisation der Ursache zwischen glomerulären, tubulären und gemischten Proteinurien. Neben diesen renalen Proteinurien müssen zudem Proteinurien extrarenaler Genese betrachtet werden, wobei hier prärenale von postrenalen Proteinurien zu unterscheiden sind [57].

Glomeruläre Proteinurie

Durch Schädigung der Integrität der Basalmembran gelangen vermehrt hochmolekulare Plasmaproteine ins Ultrafiltrat. Diese Proteine werden nicht bzw. nur eingeschränkt in den Tubuli resorbiert und gelangen schließlich in den Endharn [58].

Der Verlust negativer Ladungsträger der glomerulären Basalmembran führt zur bereits erwähnten selektiven Proteinurie, die sich durch eine vermehrte Albumin- und Transferrinausscheidung auszeichnet [59]. Diese selektiven Proteinurien treten charakteristischerweise bei den unterschiedlichen Formen der Glomerulonephritis auf, können sich jedoch auch bei sekundären Glomerulopathien, z.B. durch Amyloidose, Präeklampsie oder toxische Substanzen zeigen [60].

Die Auflagerung von Komplementfaktoren und Immunkomplexen bewirkt eine Neutralisierung der anionischen Ladung der glomerulären Basalmembran und damit eine Aufhebung der Selektivität für unterschiedlich geladene Moleküle, wobei die Größenselektivität zunächst erhalten bleibt [61]. Beim Diabetes mellitus zeigt sich im Frühstadium ebenfalls typischerweise eine selektive Proteinurie [62].

Im Falle eines strukturellen Schadens der glomerulären Basalmembran, beispielsweise durch Vernarbung oder entzündlichen Umbau, kann neben der Ladungs- auch die Größenselektivität beeinträchtigt werden [63]. Die Basalmembran wird nun auch für großmolekulare Proteine wie α 2-Makroglobulin und Immunglobuline mit einem Molekulargewicht >100 kDa permeabel, so dass man sie als unselektive glomeruläre Proteinurie bezeichnet [64]. Die Spannweite glomerulärer Proteinurien im Hinblick auf die Menge des renalen Eiweißverlusts ist groß: Sie kann zwischen wenigen hundert Milligramm bis zu 40 Gramm pro 24 Stunden betragen [65, 66].

Tubuläre Proteinurie

Eine weitere Proteinurieform ist die durch vermehrte Ausscheidung kleinmolekularer Proteine mit einem Molekulargewicht <70 kDa gekennzeichnete tubuläre Proteinurie. Darin äußert sich eine Insuffizienz der Tubulusfunktion, die ihrerseits auf eine tubuläre bzw. interstitielle Pathologie hindeutet. Unter physiologischen Bedingungen werden Proteine im proximalen Tubulus ATP-abhängig rückresorbiert [52], wobei die Resorption durch verschiedene Faktoren gehemmt werden kann: Ursächlich dafür kann eine Niereninsuffizienz mit Beeinträchtigung der physiologischen Resorptionsmechanismen oder auch eine Schädigung der Tubuluszellen durch hereditäre Tubulopathien, beispielsweise das Fanconi-Syndrom, sein. Nephrotoxische Substanzen oder eine Kombination von Niereninsuffizienz und Tubulusschädigung, wie sie zum Beispiel beim akuten Nierenversagen oder nach einer Nierentransplantation vorliegt, können ebenfalls für eine tubuläre Proteinurie verantwortlich sein. Eine weitere Ursache stellen entzündliche Tubulopathien dar, zum Beispiel im Rahmen einer Pyelonephritis oder interstitiellen Nephritis.

Diese Mechanismen führen abhängig vom Schädigungsgrad entweder zu einer total tubulären Proteinurie mit Ausscheidung von Proteinen der Größenordnung zwischen 10 und 70 kDa, oder zu einer partiell tubulären Proteinurie. Hier erscheinen Proteine mit einem Molekulargewicht zwischen 40 und 70 kDa im Urin [67].

Als Leitproteine der tubulären Proteinurie gelten β 2-Mikroglobulin (Molekulargewicht 11,8 kDa), das retinolbindende Protein (21 kDa) sowie das α 1-Mikroglobulin (33 kDa) [68].

Glomerulo-tubuläre Proteinurie

Die häufigste Form der Proteinurie bei Nierenerkrankungen ist jedoch eine glomerulär-tubuläre Mischform, die sich aus beiden vorher erläuterten Mechanismen zusammensetzt. Ursächlich dafür wird einerseits das direkte Übergreifen eines extrakapillären Schadens in den Glomerula auf das Tubulussystem diskutiert [69]. Außerdem kommt es beim Vorliegen eines glomerulären Schadens zu gesteigerter Filtration mittel- und höhermolekularer Proteine in den Primärharn; diese Proteine findet man unter physiologischen Bedingungen dort überhaupt nicht bzw. nur vereinzelt. Die große Menge dieser Proteine überfordert die tubulären Resorptionsmechanismen, so dass nun neben klein- und mittelmolekularen auch großmolekulare Proteine im Endharn vorhanden sind [70].

Dazu gibt es Beobachtungen, dass eine erhöhte Eiweißmenge im Primärharn die Tubuluszellen zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren anregt, was im längerfristigen Verlauf eine Vernarbung des Interstitiums mit Vergrößerung der Transportstrecke und damit eine konsekutive Einschränkung der Resorptionskapazität der Tubuli zur Folge haben kann. Zusätzlich können durch Störungen der glomerulären Barriere Zytokine und Komplementfaktoren in das Ultrafiltrat gelangen und so im Tubulussystem direkt entzündliche Prozesse mit potentieller interstitieller Vernarbung verursachen [71]. Desweiteren haben manche im Rahmen extrarenaler Pathologien produzierte und renal filtrierte Proteine wie Immunglobulin-Leichtketten sogar eine direkt toxische Wirkung auf die Tubuluszellen. In weitaus geringerer Häufigkeit können im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Mechanismen auch primär tubulo-interstitielle Erkrankungen sekundäre glomeruläre Schädigungen zur Folge haben. So beobachtet man beispielsweise bei Ablagerung von Leichtketten im Tubulussystem eine sekundäre Glomerulosklerose [72].

Überlaufproteinurie

Eine starke Konzentrationssteigerung bestimmter Proteine im Serum – z.B. Myoglobin nach Auftreten einer Rhabdomyolyse, Hämoglobin bei ausgeprägter Hämolyse oder die soeben genannten Immunglobulin-Leichtketten als Bence-Jones-Proteine im Rahmen eines multiplen Myeloms – kann ebenfalls dazu führen, dass vermehrt Eiweiß in den Primärharn gelangt. Bei

Überschreitung der Rückresorptionskapazität des proximalen Tubulus kommt es zu einer prärenal bedingten Überlaufproteinurie [70].

Analog kann es auch ohne erhöhten prärenalen Proteinanfall zu einer Überlaufproteinurie kommen, falls die Rückresorptionskapazität abnimmt: Dies geschieht z.B. im Zuge des Verlusts von Nephronen, wobei auch die glomeruläre Filtrationsrate abnimmt. In den verbleibenden Nephronen wird folglich mehr Protein filtriert, so dass die tubuläre Resorptionskapazität früher überschritten wird, was zu interstitieller Inflammation und Fibrose führen kann [69].

Gewebeproteinurie

Kommt es im Rahmen von Tumoren, Traumata, Infektionen oder Ischämien zum vermehrten Untergang renalen Parenchyms, kann eine als Gewebeproteinurie bezeichnete verstärkte Ausscheidung von renalen Enzymen oder Gewebsbestandteilen der Niere beobachtet werden. Beispiele hierfür sind zum einen Enzyme wie die N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase, ein lysosomales Enzym im proximalen Tubulus oder das Bürstensaumenzym Alanin-Aminopeptidase, aber auch unspezifischere Vertreter wie die alkalische Phosphatase, γ -Glutamyltransferase oder Laktatdehydrogenase. Auf der anderen Seite können auch bestimmte Zytokine wie Platelet-activating-factor und Interleukin-18 sowie niedermolekulare Proteine bei Nierenzellnekrosen vermehrt im Harn nachgewiesen werden [73, 74].

Sekretorische Proteinurie

Inflammatorische oder immunologische Prozesse können eine vermehrte Sekretion des Tamm-Horsfall-Proteins bzw. Uromodulins induzieren [75]. Die Uromodulin-Produktion ist innerhalb des Nephrons in der pars recta des proximalen Tubulus (entsprechend dem dicken Ast des aufsteigenden Teils der Henleschen Schleife) und im frühdistalen Tubulus lokalisiert [76]. Dabei handelt es sich um ein über Phosphatidylinositolbrücken gebundenes Membranglykoprotein, welches physiologischerweise in einer Menge von täglich bis zu 50 mg in den Harn sezerniert wird und dessen Funktion momentan kontrovers diskutiert wird. Die aktuelle Diskussion betrachtet unter anderem seine potentielle Rolle für die Infektabwehr des Urothels sowie den Wasser- und Elektrohaushalt und einen möglichen Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz und arteriellem Hypertonus [77].

1.2.2 Bedeutung für den Krankheitsverlauf

Wie bereits einleitend in Kapitel 1.2 erwähnt ist die Proteinurie nicht nur Indikator einer Nierenschädigung und gleichzeitig selbst schädliches Agens, sondern kann auch zahlreiche intra- und extrarenale Komorbiditäten begünstigen oder verstärken. Unter anderem haben Patienten mit einer vermehrten Albuminausscheidung ein erhöhtes Risiko für eine beschleunigte Abnahme ihrer Nierenfunktion sowie die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie [78]. Eine groß angelegte Metaanalyse zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen erhöhten

Albuminwerten im Urin und Mortalität [79]; auch das Herzinfarkttrisiko steigt mit zunehmender Proteinurie der Patienten [80].

1.3 Beziehung zwischen HIV und Niere

Die Nierenfunktion HIV-infizierter Patienten lohnt einer eingehenden Betrachtung, da es zahlreiche Verbindungen und Wechselwirkungen gibt.

So hat HIV unter anderem eine direkt schädliche Wirkung auf das Nierenparenchym: Bei der sogenannten HIV-assoziierten Nephropathie (HIVAN) kommt es zu einer Infektion der Nierenepithelzellen durch das Virus, was klinisch zu Azotämie und Proteinurie, histologisch zu fokal-segmentaler Glomerulosklerose, mikrozystischer tubulärer Dilatation, interstitieller Inflammation sowie Fibrose und damit in letzter Konsequenz zu chronischem Nierenversagen führt [81]. Der genaue Infektionsmechanismus ist immer noch nicht geklärt, da Nierenparenchymzellen weder CCR5- noch CXCR4-positiv sind [82]; eventuell handelt es sich um einen begrenzten Nieren-spezifischen Tropismus des Virus [83]. Nachdem fast 90% der HIVAN-Patienten in den USA Schwarze sind [84, 85], unterstreicht dies die wichtige Rolle der genetischen Faktoren des Wirts [86]. Das infizierte Nierenepithel stellt dabei ein abgetrenntes Virenkompartiment dar, in dem sich HIV lokalisiert vermehren kann [87], was die Ausbildung verschiedener Virenstämme fördert. Histologisch stellt sich die HIVAN als kollabierende Form der fokalen Glomerulosklerose mit tubulointerstitiellen Läsionen dar, die sich häufig klinisch als nephrotisches Syndrom äußert [88, 89]. Vereinzelt werden auch Fälle eines primär durch Pyelonephritis ausgelösten akuten Nierenversagens bei HIV-positiven Patienten beschrieben; hier erleichtert der reduzierte Immunstatus die bakterielle Invasion des Nierenparenchyms [90]. Aufgrund dessen sind HIV-positive Patienten zusätzlich neben der cART häufiger anderen potentiell nephrotoxischen Medikamenten ausgesetzt, wie z.B. Virustatika und Antimykotika [91, 92].

Die Wirkungen der antiretroviralen Therapie im Hinblick auf die Niere muss man ebenfalls beachten: Die Proteaseinhibitoren Atazanavir und das kaum mehr verwendete Indinavir können zu Nephrolithiasis mit konsekutiver obstruktiver Nephropathie und bisweilen auch zu interstitieller Nephritis führen [93]. Der nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor Tenofovir ist dagegen mit einer Schädigung der proximalen Tubulus assoziiert, wobei auch Fälle beschrieben sind, bei denen diese Vorschädigung im weiteren Verlauf zu akutem Nierenversagen führte. In seltenen Fällen kann auch das Fanconi-Syndrom auftreten [94, 95]. Vereinzelt werden auch Glomerulopathien bei Patienten berichtet, deren Therapie den Fusionsinhibitor Enfuvirtid beinhaltet [96].

Abschließend sollen auch die mittelbaren Konsequenzen der cART betrachtet werden: Metabolische Veränderungen wie Hyperlipidämie, Lipodystrophie und Insulinresistenz werden vor allem unter Proteaseinhibitor-Therapie beobachtet, finden sich aber auch bei anderen Therapieregimes [97, 98]. Diese Veränderungen erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus oder arteriellen Hypertonus, die wiederum ihrerseits zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können.

1.4 Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Dissertation sollen die Prävalenz der mittelgradigen Proteinurie sowie Risikofaktoren für ihr Auftreten ermittelt werden. Dies geschieht vor dem Hintergrund der weiterhin hohen Inzidenz und Prävalenz von HIV-Infektionen in Deutschland, aber auch weltweit, sowie der zunehmenden Lebenserwartung von mit HIV infizierten Patienten. Diese führt zu einem erhöhten Durchschnittsalter der HIV-positiven Bevölkerung, weswegen in Zukunft vermehrt auch nicht-HIV-assoziierte Komorbiditäten in den Fokus rücken werden, z.B. kardiovaskulärer oder renaler Art.

Außerdem ist die Datenlage für HIV-spezifisches Management der Proteinurie weiterhin ungenügend. Die verschiedenen Guidelines erwähnen sie zwar, geben aber keine klaren und zufriedenstellenden Handlungsanweisungen beim Auftreten einer Proteinurie: Empfohlen werden vor allem die Vorstellung beim Nephrologen sowie die Durchführung einer Nierenultraschalluntersuchung, wobei die EACS-Guidelines dieses Vorgehen erst beim Auftreten einer Proteinurie >100 mg/mmol Kreatinin (in den hier verwendeten Einheiten ausgedrückt: >884 mg/g Kreatinin), die Guidelines der Infectious Diseases Society of America bei einem Urin-Stix-Ergebnis ≥ 1 vorschlagen [99, 100]. Ein letzter Punkt für die Anfertigung dieser Arbeit ist die unbefriedigende Datenlage im Hinblick auf Prävalenz, Risikofaktoren und Bedeutung gerade der mittelgradigen Proteinurie bei HIV-infizierten Patienten. Die mittelgradige Proteinurie steht hier im Fokus der Betrachtungen, da für höhergradige signifikante Proteinurien mit einer Ausscheidung >500 mg/g Kreatinin bereits zahlreiche Ergebnisse vorliegen, die auf ein schlechteres Outcome der betroffenen Patienten hinweisen. Der gewählte Bereich erklärt sich außerdem durch eine Extrapolation der NKF-KDIGO-Leitlinie von 2012: Dort wird eine Albuminurie von >300 mg/g Kreatinin als „severely increased“ (in älteren Publikationen „Makroalbuminurie“ genannt) bezeichnet. Damit einhergehend besteht bei einer so ausgeprägten Albuminurie und damit auch Proteinurie abhängig von der GFR eine hohe bis sehr hohe Risikoerhöhung hinsichtlich der Prognose der betroffenen Patienten [101]. Nach Extrapolation der Ausscheidung von 300 mg Albumin/g Kreatinin auf 500 mg Gesamteiweiß/g

Kreatinin sollten Patientin mit einer Ausscheidung über dieser Schwelle in dieser Studie nicht betrachtet werden.

Zudem zeigten die Patienten des hier betrachteten Kollektivs auffallend häufig eine Proteinurie im Bereich 100-500 mg Protein/g Kreatinin; diese Form der Proteinurie, insbesondere ihre Ursachen und die Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf, ist bislang unzureichend untersucht.

Aus diesem Grund verfolgt die vorliegende Dissertation folgende spezifischen Ziele:

- Bestimmung der Prävalenz der mittelgradigen Proteinurie bei HIV-positiven Patienten
- Analyse der Assoziation der mittelgradigen Proteinurie mit HIV-spezifischen Merkmalen der Patienten
- Identifizierung unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie
- Schaffung einer tragfähigen Datenbasis für zukünftige prospektive Studien

Die genaue Herangehensweise wird nun im Folgenden erläutert.

2. Material und Methoden

2.1 Art und Design der Studie

Die Analyse der Prävalenz erfolgte im Rahmen einer Querschnittsstudie, die Risikofaktoranalyse für das Auftreten der mittelgradigen Proteinurie entsprach einer klassischen Fall-Kontroll-Studie.

Es fand keine Randomisierung statt. Die Therapie durch die behandelnden Ärzte wurde lediglich retrospektiv dokumentiert und in keiner Weise beeinflusst.

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (Protokoll 378-10) wurde die Erfassung der Datensätze aller Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, durchgeführt. Da es sich um eine reine Beobachtungsstudie mit retrospektiver Dokumentation handelt, beeinflusste die Studie die Betreuung der Patienten nicht.

Die für diese Studie relevanten Daten der Patienten, die in der HIV-Ambulanz der Medizinischen Poliklinik, Campus Innenstadt, Klinikum der Universität, Ludwig-Maximilians-Universität in München betreut werden, wurden bereits im Rahmen regelmäßig durchgeführter Routineuntersuchungen erhoben und wurden im Anschluss für diese Dissertation aufbereitet und einer spezifischen Betrachtung unterzogen. Daher waren nach dem Urteil der Ethikkommission eine Kontaktaufnahme seitens der Ärzte und eine Aufklärung der Patienten nicht notwendig.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie umfasst alle Patienten der HIV-Ambulanz der Medizinischen Poliklinik, Campus Innenstadt, Klinikum der Universität, Ludwig-Maximilians-Universität München, die folgende Kriterien erfüllen:

Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 Jahre
- Gesicherte HIV-Diagnose
- ≥ 2 Ambulanzbesuche in den 2 Jahren vor der Untersuchung
- ≥ 1 quantitative Urinuntersuchung 2009-2011

Ausschlusskriterien:

- Gesicherte Diagnose einer/s:
 - chronischen Glomerulonephritis
 - monoklonalen Gammopathie
 - Alport-Syndroms
 - systemischen Lupus erythematodes
 - Sarkoidose
 - Amyloidose
 - Sichelzellerkrankung
 - Wegener'schen Granulomatose
- Akute Erkrankung am Tag der Urinprobenabgabe
- Harnwegsinfekt
- Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$

2.2 Datensammlung

Die im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen der Patienten in der HIV-Ambulanz erhobenen Befunde wurden retrospektiv aufgearbeitet und die bereits vorhandenen, für die Studie relevanten demographischen, epidemiologischen und medizinischen Daten analysiert. Materialgewinnung zu Studienzwecken erfolgte nicht.

Sämtliche zu verwendenden Daten wurden bereits im Zuge der Routineuntersuchungen, denen sich die Patienten der HIV-Ambulanz alle 3 Monate unterziehen, erhoben. Sie wurden aus Patientenakten, dem klinikeigenen elektronischen Labor- und Befundsystem LAMP-IS sowie dem proprietären EDV-System der HIV-Ambulanz extrahiert. Im Hinblick auf den Datenschutz der Patienten wurden diese patientenbezogenen Daten nach Maßgabe von § 40 des Bundesdatenschutzgesetzes pseudonymisiert erfasst und ausgewertet. Zur Erfassung der Patientendaten wurden vierstellige Identifikationsnummern verwendet, wobei zu keinem Zeitpunkt eine namentliche Zuordnung erfolgte. Ein Decodieren der Identifikationsnummern war dabei nur mithilfe der Ambulanz-internen Datenbank möglich. Schutz der Daten vor unbefugtem Zugriff wurde durch Speicherung der elektronischen Daten auf einem Passwort-gesicherten Computer gewährleistet, der sich in einem nicht öffentlich zugänglichen Zimmer der Infektionsabteilung, Medizinische Poliklinik – Innenstadt, Klinikum der Universität, Ludwig-Maximilians-Universität, befindet.

Die in Kapitel 2.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien werden für alle Patienten überprüft, die in den Kalenderjahren 2009 und 2010 sowie bis Februar 2011 in der HIV-Ambulanz vorstellig wurden.

Folgende Daten waren primärer Gegenstand der Auswertung:

Demographische, medizinische und klinische Daten:

Geschlecht; Ethnizität; Herkunftsland; Alter in Jahren; Größe; Körpergewicht.

Risikogruppe/Erwerb der HIV-Infektion; Jahr der HIV-Erstdiagnose, Land des HIV-Erwerbs (falls bekannt), CDC-Stadium der HIV-Erkrankung; CD4-Nadir; aktuelle CD4-Zellzahl; HIV-RNA-Viruslast; HIV-assoziierte- und AIDS-definierende Erkrankungen; HAART (aktuell und in der Vergangenheit, falls >3 Monate); virale Resistenzmutationen; viraler Tropotyp (falls vorhanden).

Diabetes mellitus; HBV- bzw. HCV-Infektion; akute Erkrankungen zum Zeitpunkt der Urinanalyse; weitere chronische oder Begleiterkrankungen; operative Eingriffe; aktuelle Komedikation; frühere Komedikation (falls >3 Monate).

Arterieller Blutdruck (Messung in der Ambulanz), Routine-Laborwerte incl. Blutbild, Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff-Stickstoff, Serum-Phosphat, Serum-Albumin, Gesamt-Eiweiß; eGFR nach MDRD bzw. Cockcroft-Gault; Gesamtcholesterin, Triglyceride, γ -GT.

Routine-Urinparameter incl. quantitativer Bestimmung von Eiweiß, Albumin und Glukose sowie von Elektrolyten.

Sonographie-Befunde, Ergebnisse von Schnittbilduntersuchungen (CT/MRT).

Verwendet wurde stets der aktuellste Wert bzw. Befund, der am Tag der quantitativen Urinabgabe vorlag, sofern er im oben beschriebenen Zeitraum erhoben wurde. Für Laborwerte, Blutdruckmessungen und Körpergewicht wurde das Verfahren erweitert: Wurde der entsprechende Wert am Tag der Urinuntersuchung nicht erhoben, so wurde der bei der letzten Routineuntersuchung vor 3 Monaten erhobene Wert verwendet; falls dieser Wert ebenfalls nicht vorlag, wurde der 3 Monate nach der quantitativen Urinabgabe routinemäßig erhobene Wert verwendet. Falls im Zeitraum von 3 Monaten vor bis 3 Monate nach der Urinuntersuchung keine verwertbaren Ergebnisse zu finden waren, wurde das gleiche Vorgehen 6 Monate vor bzw. danach durchgeführt. Für den Fall, dass auch hier keine Werte erhoben wurden, wurde der Wert als „fehlend“ gekennzeichnet. Dieses Verfahren war jedoch nur dann zulässig und durchführbar,

wenn keine gravierenden Gründe (z.B. akute Erkrankung zum „Ersatzzeitpunkt“, Therapieumstellung in der Zwischenzeit) dagegen sprachen.

Die quantitative Proteinbestimmung aus dem Urin erfolgte durch Ermittlung des Protein-Kreatinin-Quotienten. Diese Methode ist gemeinhin als akkurate und mit der 24-Stunden-Urinsammlung gleichwertige Untersuchung angesehen, wobei die offensichtlichen Nachteile einer 24 Stunden dauernden Sammlung – wie beispielsweise die Notwendigkeit der 2maligen Vorstellung in Klinik oder Ambulanz, mögliche Verfälschungen durch inkorrekte Abnahmen und die mangelnde Praktikabilität des Verfahrens – vermieden werden [102].

Der Body-Mass-Index dient als Instrument zur Beurteilung des Körpergewichts einer Person in Relation zur Körpergröße. Er errechnet nach Quételet sich aus der Körpermasse des Menschen in Kilogramm geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Meter [103]. Nach der Definition des National Institutes of Health und der Centers for Disease Control and Prevention gilt eine Person mit einem BMI zwischen $18,5 \text{ kg/m}^2$ und $24,9 \text{ kg/m}^2$ als normalgewichtig. Bei einem BMI unterhalb von $18,5 \text{ kg/m}^2$ wird von Untergewicht gesprochen, ein BMI ab 25 kg/m^2 wird als Übergewicht, ab 30 kg/m^2 als Adipositas bezeichnet [104, 105].

Von arteriellem Hypertonus wurde in Anlehnung an die Definition verschiedener Fachgesellschaften [106] gesprochen, wenn der mittlere systolische Blutdruckwert eines Patienten, $>140 \text{ mmHg}$ oder der mittlere diastolische Wert $>90 \text{ mmHg}$ war. Auch die Einnahme antihypertensiver Medikation führte zur Klassifikation eines Patienten als Hypertoniker.

Bei Vorliegen einer 24-Stunden-Blutdruck-Messung wurde diese zur Mittelwertsberechnung für den Blutdruck herangezogen. Lag eine solche Messung nicht vor, wurde der Mittelwert aller Eigenmessungen des Patienten gebildet. Bei Fehlen von 24-Stunden- und Eigenmessungen seitens der Patienten wurde die Blutdruckmessung im Rahmen des Ambulanztermins verwendet. Insgesamt waren nur bei einem äußerst geringen Anteil der Patienten Eigenmessungen bzw. 24-Stunden-Blutdruckuntersuchungen durchgeführt worden; die große Mehrheit der in dieser Arbeit verwendeten Blutdruckwerte stammt daher aus den im Rahmen der Routineuntersuchungen in der Infektionsambulanz durchgeführten Blutdruckmessungen.

Im Hinblick auf die cART gingen alle Medikamente, auch Kombinationspräparate, als einzelne Wirkstoffe in die Analyse ein. Alle Medikamente zum Zeitpunkt der Urinabgabe wurden registriert; in der Vergangenheit benutzte Medikation dagegen nur dann, wenn sie kontinuierlich über einen Zeitraum von >3 Monaten eingenommen wurde. Ebenso wurde mit der weiteren Komedikation verfahren.

Zur Erfassung der Daten wurde das vom CDC bereitgestellte Programm EpiInfo 3.5.1 verwendet [107]. Dieses vielseitig einsetzbare Programm bietet zahlreiche Möglichkeiten, die Datenerfassung, -eingabe und -auswertung zu beschleunigen und möglichst fehlerfrei durchzuführen. Zunächst wurde eine graphische Eingabemaske angefertigt, die auf Layout, Format und Reihenfolge der vorhandenen Datensätze abgestimmt wurde. Daraufhin wurde die Bedienbarkeit der Eingabemaske durch logische seitenweise Einteilung in Kategorien (EDV-Daten / aktuelle Befunde / Vorgeschichte / Laborwerte) und Verminderung der Maus- und Tastaturwege optimiert.

Um unnötige Tippfehler und unplausible Eingaben zu vermeiden, wurden vor der Erfassung der Patientendaten für alle numerischen Variablen (z.B. Alter, Größe, Gewicht, Blutdruck und Laborwerte) individuell sinnvolle Bereiche festgelegt; deren Über- bzw. Unterschreitung führte zu einer optischen und akustischen Fehlermeldung. Einfache Berechnungen wie beispielsweise der BMI wurden ebenfalls direkt in EpiInfo programmiert und durchgeführt, um die Fehlerquote durch manuelle Übertragung von Daten zu vermindern. Schließlich wurden noch automatische logische Abfragen eingebaut: So führt z.B. eine Freitext-Eingabe in einem beliebigen „Komorbidität aktuell“-Feld zu einem Häkchen in „Komorbidität aktuell ja/nein“, ebenso findet ein automatischer Abgleich zwischen Nadir der CD4-Zellzahl und dem CDC-Stadium des Patienten statt, was ebenfalls zu einem konsistenten und fehlerfreien Datensatz beiträgt.

Der abschließende Screenshot der EpiInfo-Benutzeroberfläche beinhaltet beispielhaft die wichtigsten erläuterten Funktionen:

The screenshot shows the 'EDV-Daten' (EDV Data) form in the EpiInfo software. The form has a menu bar at the top with 'File', 'Edit', 'Options', and 'Help'. The title 'EDV-Daten' is centered at the top of the form area. The form contains several input fields and checkboxes:

- PatID:** A text box containing '1234'.
- Geburtsdatum:** A date box containing '18-06-1966'.
- Untersuchungsdatum:** A date box containing '19-06-2010'.
- Alter:** A text box containing '44'.
- Erwerb in Deutschland:** A checked checkbox.
- Land des Erwerbs:** A dropdown menu showing 'D'.
- Herkunft Deutschland:** A checked checkbox.
- Herkunftsland:** A dropdown menu showing 'D'.
- Geschlecht:** A dropdown menu showing '1'.
- HIV-ED:** A text box containing '2006'.
- HIV-Dauer:** A text box containing '4'.
- Risikogruppe:** A dropdown menu showing '1'.
- Rasse:** A group box containing four radio buttons: 'kaukasisch' (selected), 'schwarz', 'asiatisch', and 'hispanic'.

At the bottom left of the form, it says 'Range:18 - 99'.

Abbildung 6: Eingabemaske von EpiInfo. Zu erkennen sind die vorgegebenen Formatierungen von Geburts- und Untersuchungsdatum, die Festlegung des erlaubten Bereichs für das Alter der Patienten (18-99 Jahre, links unten), die automatische Erfassung von „D“ als Herkunftsland und Land des Erwerbs durch Auswahl der jeweiligen Checkbox sowie die Mehrfachauswahl zur ethnischen Herkunft der Patienten.

EDV: Elektronische Datenverarbeitung, PatID: Patienten-Identifikationsnummer, ED: Erstdiagnose, D: Deutschland

2.3 Statistische Analyse

Nach Erhebung und Überprüfung des Datensatzes in EpiInfo wurde dieser zunächst in Microsoft Excel exportiert. Hier fanden verschiedene Operationen statt, um die gewonnen Daten im

Anschluss mit maximalem Nutzwert auswerten zu können: Die zunächst sehr unterschiedlichen, von EpiInfo automatisch vergebenen Ausgabewerte für dichotome Variablen („Y/N“, „Yes/No“, „True/False“) wurden aufbereitet und durchgängig als „0/1“ definiert, mögliche Doppelnennungen identifiziert und vorhandene Lücken im Datensatz soweit möglich geschlossen. Anschließend wurde mittels mehrerer einfacher Programmierungen nach verwertbaren Daten gesucht und diese in statistisch auswertbarer Form wiedergegeben. Beispielsweise wurden Felder der Freitexteingabe „Komedikation“ patientenweise nach β -Laktam-Antibiotika durchsucht und in die dichotome Variable „ β -Laktam-Antibiotikum ja/nein“ überführt.

Zur Durchführung der statistischen Auswertung wurden SPSS 20 sowie SAS 9.2 verwendet. Alle Tests wurde zweiseitig durchgeführt; ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant bezeichnet, falls nicht anderweitig beschrieben.

Vor Durchführung der univariaten Analyse wurden sämtliche intervallskalierten Daten eingangs mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors auf Abweichungen von der Normalverteilung getestet sowie eine visuelle Bewertung der aus dem Datensatz erstellten Diagramme vorgenommen. Abhängig von deren Ergebnis wurden als weiterführende statistische Tests im Falle einer Normalverteilung der parametrische zweiseitige Student's t-Test für unabhängige Stichproben oder – falls keine Normalverteilung angenommen werden konnte – der nichtparametrische zweiseitige Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Zur statistischen Beurteilung von Kreuztabellen wurde der zweiseitige Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. Fisher's Exakt-Test verwendet, falls die erwartete Fallzahl in einem Feld ≤ 5 war. Die Odds Ratios wurden nach Mantel-Haenszel berechnet.

Abschließend folgte eine multivariate logistische Regression. Zur Gewährleistung eines stabilen Modells und Vermeidung großer Varianz wurde die Anzahl der ins Modell aufgenommenen unabhängigen Variablen auf die Quadratwurzel aus der Gesamtzahl der Probanden beschränkt. Die abhängige Variable der multivariaten logistischen Regressionsmodelle war „Prot100“ (mittelgradige Proteinurie, d.h. 100-500 mg Eiweiß/g Kreatinin), wobei „1“ für Werte ≥ 100 mg Eiweiß/g Kreatinin im Urin kodierte, „0“ dagegen für alle niedrigeren Werte. Alle Patienten mit einer Proteinurie >500 mg Eiweiß/g Kreatinin wurden dagegen bereits eingangs von allen weiteren statistischen Betrachtungen ausgeschlossen. Zudem gingen diejenigen Variablen in das Modell ein, für die sich im Zuge der bivariaten Berechnungen ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) mit der mittelgradigen Proteinurie ergab, sowie Variablen, für die eine potentielle Korrelation mit der mittelgradigen Proteinurie in der Literatur beschrieben ist.

Die Kollinearitätsanalyse zwischen potentiellen Prädiktoren wurde mittels Varianzinflationsfaktor (VIF) durchgeführt, wobei ein VIF <2 bei relativ großen Fallzahlen als akzeptabel angesehen wurde. Bei Auftreten von kollinearen Prädiktorvariablen wurde nur diejenige mit der größten biologischen Signifikanz bzw. im Falle gleicher biologischer Signifikanz jene mit besserem prädiktivem Potential in das Modell eingeschlossen.

Ln-Linearität der intervallskalierten Variablen (Alter, Dauer der HIV-Erkrankung, CD4-Zellzahl, CD4-Zell-Nadir, Dauer der cART, Blutdruck, BMI, Laborwerte) wurde durch Einteilung dieser potentiellen Prädiktoren in Quintile und anschließende Beurteilung der Ln-Linearität ihrer Assoziation mit der mittelgradigen Proteinurie über die verschiedenen Stufen des jeweiligen Prädiktors unter Verwendung stratumspezifischer Odds Ratios überprüft. Falls keine lineare Assoziation angenommen werden konnte, wurden adäquate Cut-off-Werte anhand der Quintile bestimmt, um den Prädiktor in eine kategoriale Variable zu überführen.

Das initiale unkonditionale multivariate logistische Regressionsmodell enthielt alle nicht-kollinearen potentiellen Prädiktoren (vollständiges Modell). Die weiteren Berechnungen erfolgten ausgehend von diesem vollständigen Modell. Zur Durchführung der multivariaten Regression wurden dabei zwei verschiedene Ansätze gewählt.

Zum einen wurde der automatisierte Best Subsets Approach verwendet [108]: Dabei werden durch die Software SAS 9.2 alle möglichen Kombinationen aus den anfangs eingeschlossenen Variablen berechnet und verglichen, wobei diese Kombinationen aus einer beliebigen Anzahl unterschiedlicher Variablen bestehen können. Durch den Best Subsets Approach erhält man so ein nach rein statistischen Kriterien optimales Prädiktionsmodell für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie. Dabei wählt der Nutzer die Größe des Prädiktionsmodells aus, um die Zielvariable optimal vorherzusagen. Zusammenfassend erfolgt bei Verwendung des Best Subsets Approach eine automatisierte Berechnung aller möglichen Kombinationen aus den zu Beginn eingeschlossenen Variablen sowie eine Darstellung der jeweils besten Prädiktionsmodelle für die Modelle unterschiedlicher Größe.

Zur Vermeidung einer zu starken Fixierung auf möglicherweise ausschließlich statistisch bestehende Zusammenhänge sowie der Nachteile einer rein automatisiert erfolgenden Berechnung wurde ergänzend ein mehr pathophysiologisch begründetes Modell unter besonderer Berücksichtigung von Confounding erstellt, das auch auf Interaktionen untersucht wurde [109]. Dies geschah durch eine manuelle Backward Elimination, wobei schrittweise Prädiktoren aus dem Ausgangsmodell mit allen Variablen eliminiert wurden. Im Gegensatz zu einem automatisierten Algorithmus wurde dabei nicht strikt die jeweils am wenigsten signifikante Variable aus dem Modell entfernt; vielmehr wurde zusätzlich Confounding

berücksichtigt: Jede Variable, deren Ausschluss bedeutende Veränderungen der Odds Ratios von Variablen von zentralem Interesse (z.B. Alter, CD4-Zellzahl und antiretrovirale Therapie) nach sich zog, sollte als Confounder beurteilt und im Modell belassen werden. Auf diesem Wege sollte das reduzierte unkonditionale multivariate binomiale logistische Regressionsmodell für das Outcome „mittelgradige Proteinurie ja/nein“ neben den signifikanten Prädiktoren ($p < 0,05$) alle Confounder nach obiger Definition beinhalten. Mithilfe des soeben beschriebenen Verfahrens fand sich jedoch kein bedeutendes Confounding, so dass im reduzierten Modell keine Variable als bloßer Counfouder verblieb.

Das endgültige vollständige und reduzierte unkonditionale multivariate logistische Regressionsmodell beinhaltete zudem diejenigen Variablen, die signifikante Interaktion mit den oben definierten Prädiktoren zeigten. Zur Beurteilung von Interaktionen zwischen den in das endgültige Regressionsmodell eingeschlossenen Variablen wurde aus jeweils zwei dieser Variablen der Produktterm gebildet und in das Modell eingerechnet. Bei relevanter Beeinflussung des Modells durch den Produktterm (in diesem Fall: $p < 0,075$) verblieb dieser zur Kontrolle für Interaktion im Modell. Auf der Basis dieses endgültigen Modells wurde die Berechnung der Odds Ratios in Abhängigkeit der Haupt-Prädiktoren und unter Kontrolle für die Interaktion durchgeführt. Zusätzlich wurden anhand der interagierenden Variable stratifizierte Analysen durchgeführt.

Wichtige statistische Parameter des untersuchten Datensatzes werden zusammenfassend und übersichtlich in Tabellen dargestellt. Dabei werden bei intervallskalierten Daten immer Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen und zusätzlich auch Medianwerte sowie das untere und obere Quartil angegeben.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in verschiedenen Diagrammen. Dazu wurden die grafischen Routinen von SPSS sowie Microsoft Excel und Word verwendet. Die Bildbearbeitung erfolgte mittels Microsoft Paint und Paint.NET.

3. Ergebnisse

517 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden zunächst für die Studie verwendet. 27 dieser Patienten (5,2%) wiesen allerdings eine signifikante Proteinurie ≥ 500 mg/ g Kreatinin auf, so dass sie von der weiteren statistischen Analyse ausgeschlossen wurden und 490 Patienten in der Studie verblieben.

Die Verteilung aller 517 eingangs betrachteten Patienten im Hinblick auf das Ausmaß ihrer Proteinurie wird im folgenden Histogramm dargestellt.

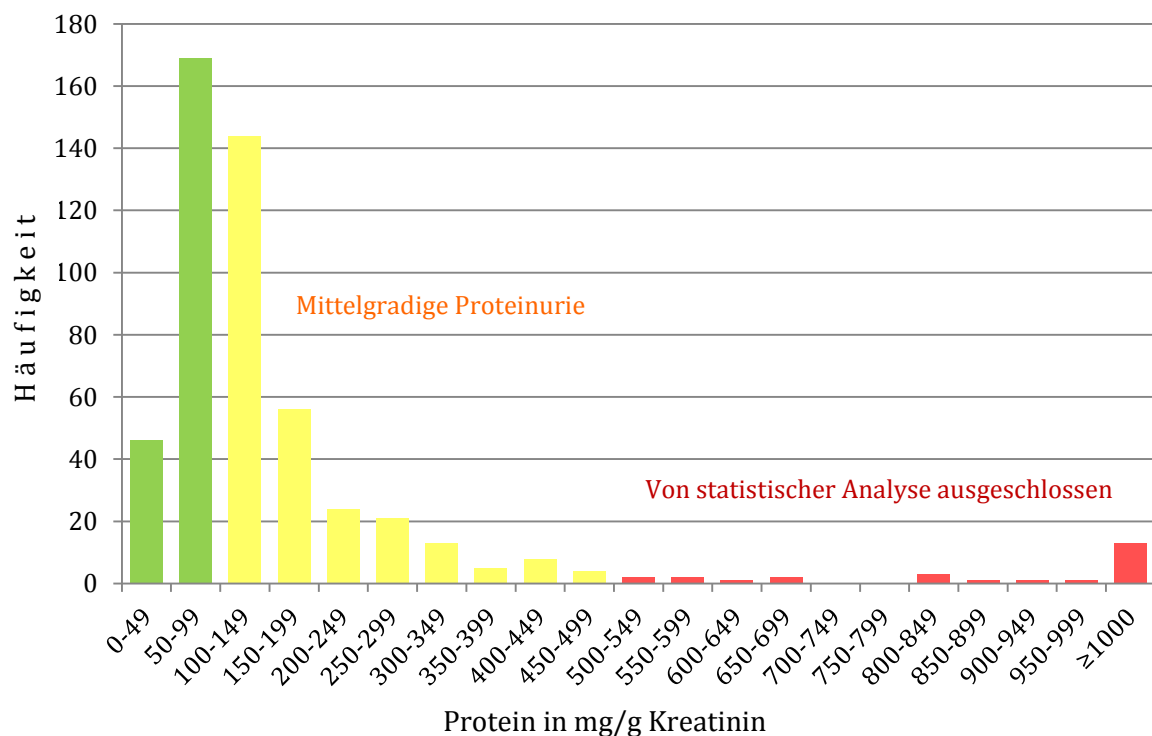


Abbildung 7: Verteilung des Patientenkollektivs im Hinblick auf die Proteinurie

Wie bereits im vorigen Kapitel beschrieben, wurden diejenigen Patienten der Infektionsambulanz in die Studie eingeschlossen, die sich von Januar 2009 bis Februar 2011 dort vorstellten und die Einschlusskriterien erfüllten. Bezüglich des Einschlussdatums sowie des Ausmaßes der Proteinurie gibt folgende Grafik einen raschen Überblick – aus Gründen der Übersichtlichkeit beginnt die Darstellung erst im Quartal II/2009, da aus dem Quartal I/2009 nur ein einziger Patient mit einer Proteinurie von 187 mg Eiweiß/g Kreatinin in die Statistik einging.

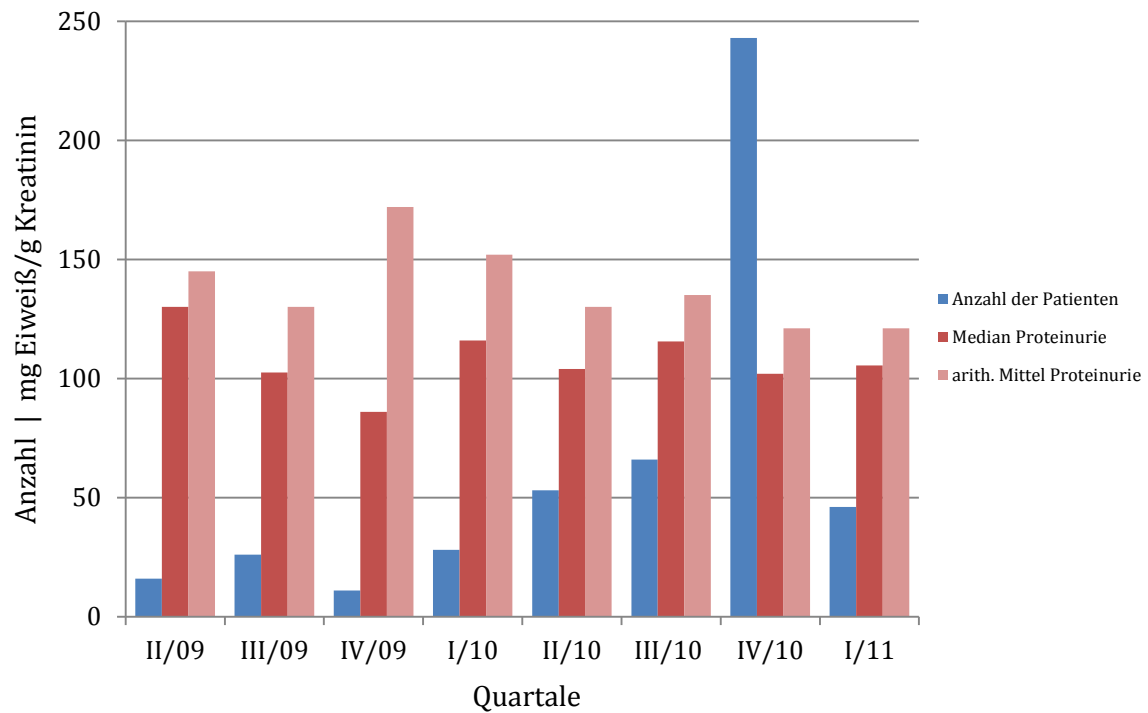


Abbildung 8: Verteilung der Patientenzahlen über die Quartale II/2009 bis I/2011 mit Darstellung von Median und arithmetischem Mittel der Proteinurie
arith.: arithmetisch

In die statistischen Betrachtungen gingen vor allem Datensätze gegen Ende des Beobachtungszeitraums von Januar 2009 bis Februar 2011 ein. Die Überprüfung der medianen Proteinurie der einzelnen Quartale ergibt keine signifikanten Unterschiede.

3.1 Deskriptive Statistik

Von diesen 490 eingeschlossenen Patienten waren 390 (79,6%) männlich, 333 (68,0%) stammten aus Deutschland, 403 (82,2%) waren von Kaukasier. Die zahlenmäßig am häufigsten betroffenen Ausländer stammen mit 22 Patienten (4,5%) aus Thailand, gefolgt von Kenia und Italien mit jeweils 11 Patienten (2,2%) und Togo mit 10 Patienten (2,0%). Im Hinblick auf die ethnische Zugehörigkeit zeichnet sich ein anderes Bild, nach den Kaukasiern stellen Schwarze die zweitgrößte Gruppe mit 56 Betroffenen (11,4%), gefolgt von Patienten asiatischer Herkunft und Hispanics mit 24 (4,9%) respektive 7 Betroffenen (1,4%). Betrachtet man die Herkunft geschlechtsspezifisch, so ergeben sich interessante Unterschiede: In der Gruppe der HIV-positiven Männer stammen 74,4% aus Deutschland (s. Abb. 10), wobei die am häufigsten betroffenen Ausländer Türken (2,6%) und Italiener (2,0%) sind, was tendenziell Bevölkerungsanteil und -verteilung von Ausländern in München entspricht [110, 111]. Von den HIV-positiven Frauen hingegen sind nur 41% Deutsche, gefolgt von Frauen aus Thailand (15%), Kenia (10%) und Togo (6%) (s. Abb. 11), die als typische Endemiegebiete gelten.

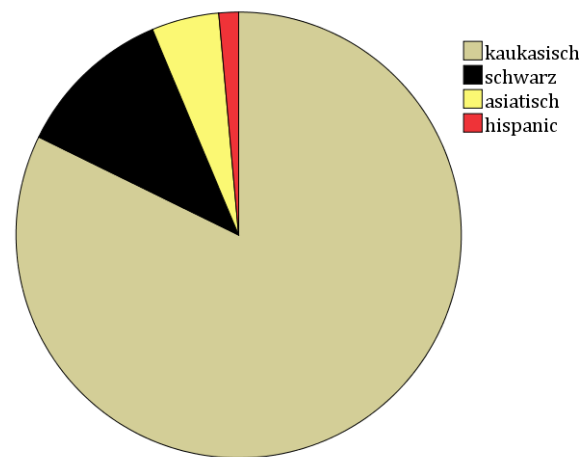


Abb. 9: Ethnische Zugehörigkeit des Patientenkollektivs

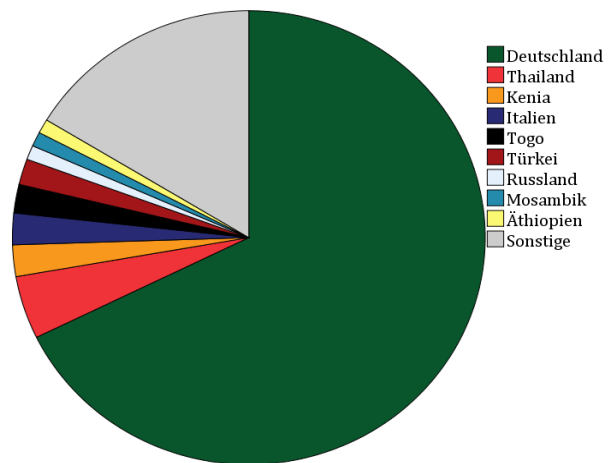


Abb. 10: Herkunft aller HIV-positiven Patienten

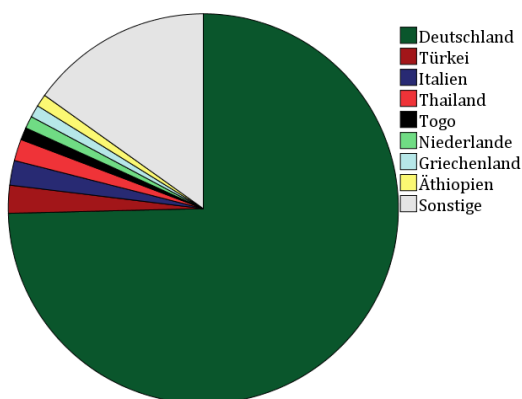


Abb. 11: Herkunft HIV-positiver Männer

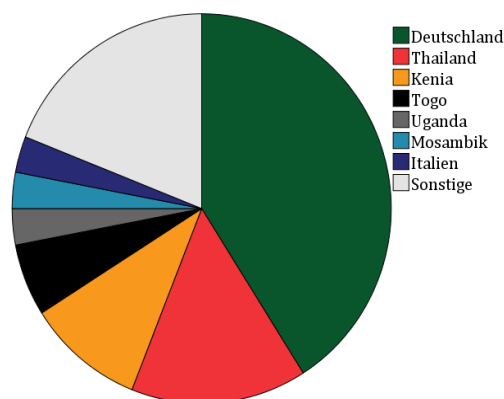


Abb. 12: Herkunft HIV-positiver Frauen

Außerdem wurde das Land des Erwerbs der HIV-Infektion betrachtet; neben einigen wenigen Fällen, in denen das Land des HIV-Erwerbs nicht eruierbar war, fällt v.a. die im Vergleich zur Herkunft der Patienten überproportional große Zahl in Thailand erworbener HIV-Infektionen auf (32 Fälle; 6,5% aller Fälle), wobei der Anteil der weiblichen Patientinnen mit Erwerb einer HIV-Infektion in diesem Land den der männlichen deutlich überwiegt (15,0% respektive 4,4%).

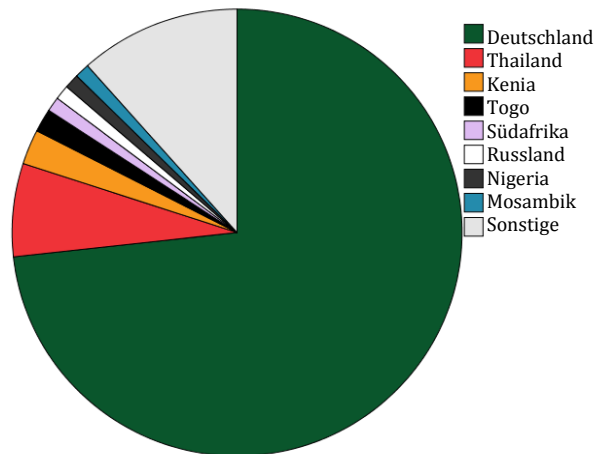


Abb. 12: Land des Erwerbs der HIV-Infektion

Abschließend wurde die Zugehörigkeit zu verschiedenen Risikogruppen und der Zusammenhang zur HIV-Infektion analysiert. Im seltenen Fall der Zugehörigkeit eines Patienten zu mehreren Risikogruppen wurde eine hierarchische Einteilung vorgenommen, in absteigender Reihenfolge: i.v.-Drogenabusus – Blutungskrankheit – MSM – Herkunft aus Endemiegebiet – Heterosexualität – unbekannt. Mit über der Hälfte aller Infizierten (248 Fälle, 50,6% aller Fälle) stellen MSM die mit Abstand größte Gruppe dieser Studienpopulation. Auf den weiteren Plätzen folgen HIV-Infektionen auf dem Wege des heterosexuellen Geschlechtsverkehrs (123 Fälle, 25,1% aller Fälle) und die Herkunft aus einem Endemiegebiet (71 Fälle, 14,5% aller Fälle). Diese drei Gruppen repräsentieren gemeinsam über 90% der Fälle, die weiteren Risikogruppen treten demgegenüber in den Hintergrund.

Betrachtet man nur die weibliche Studienpopulation (n=100), stellt sich die Zuordnung zu den Risikogruppen anders dar: Die große Mehrheit der Patientinnen stammt aus einem Endemiegebiet (43%) oder infizierte sich bei heterosexuellem

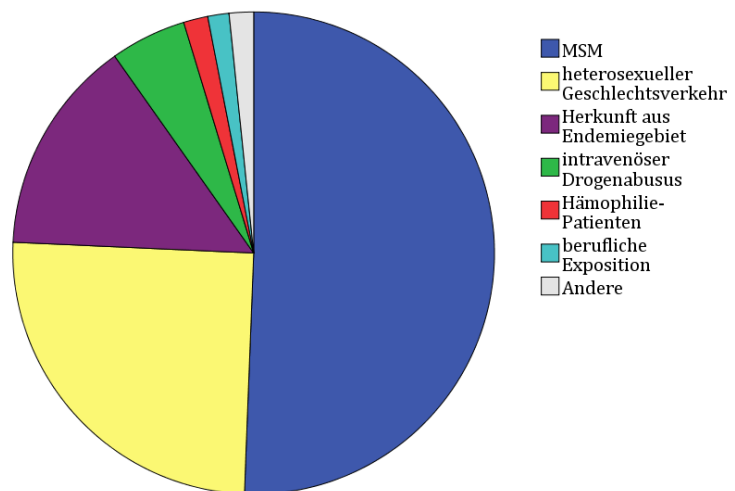


Abb. 13: Verteilung der Risikogruppen innerhalb des Kollektivs MSM: Männer, die Sex mit Männern haben

Geschlechtsverkehr (41%), weitere Risikogruppenzuordnungen wie intravenöser Drogenabusus (11%)

sind allenfalls marginal. Bezüglich des Infektionsortes durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr ist auffällig, dass sowohl Deutsche als auch Ausländerinnen sich zu einem Großteil in

ihrem Heimatland infizierten. Nur eine verschwindend geringe Anzahl deutscher Frauen erwarb die HIV-Infektion im Ausland (in Kenia bzw. Spanien), ebenso gibt es Einzelfälle, in denen sich Frauen aus Endemiegebieten wie Thailand, Kenia oder Äthiopien in Deutschland infizierten. Die einzige Gruppe, die sich vermehrt durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr in Deutschland infizierte, sind Frauen aus den hochentwickelten Ländern Europas wie Großbritannien, Frankreich und Italien. Allerdings ist diese Gruppe zu klein, um daraus statistische Signifikanz abzuleiten.

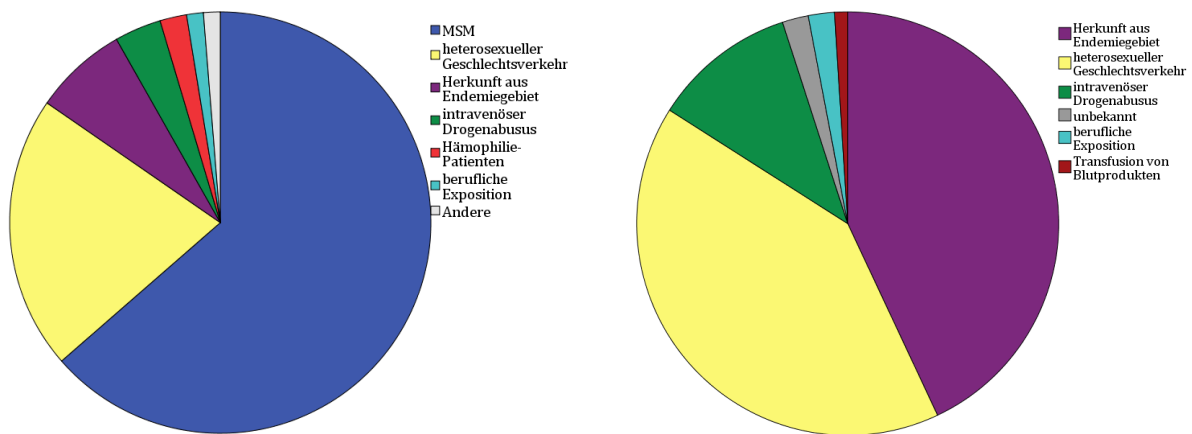


Abb. 14 und 15: Risikogruppenverteilung der männlichen (links) bzw. weiblichen Patienten (rechts)
MSM: Männer, die Sex mit Männern haben

Anschließend wurden die kontinuierlichen Variablen – abhängig davon, ob normalverteilt oder nicht – mittels Student's-t-Test (Alter, CD4-Zellzahl in % und absolut, systolischer/diastolischer/mittlerer Blutdruck, BMI) bzw. Mann-Whitney-U-Test (HIV-Dauer, cART-Dauer, CD4-Nadir) auf signifikante Mittelwertsunterschiede im Hinblick auf das Vorhandensein einer mittelgradigen Proteinurie überprüft.

Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einer mittelgradigen Proteinurie signifikant älter waren sowie eine signifikant erniedrigte absolute CD4-Zellzahl aufwiesen. Sie hatten ebenfalls eine signifikant längere HIV-Krankheitsdauer und einen niedrigeren CD4-Nadir.

Eine doppelte Betrachtung erfolgte für die Anzahl der Jahre, die ein Patient mittels cART therapiert wurde: Unter Ausschluss der Therapienaiven zeigt sich nur eine Tendenz zu längerer Behandlungsdauer bei Patienten mit mittelgradiger Proteinurie, schließt man diese jedoch mit ein, ist der Zusammenhang hochsignifikant.

An der Grenze zur Signifikanz liegt der Zusammenhang zwischen den systolischen Blutdruckwerten bei Messung in der Infektionsambulanz am Tag der Probenabgabe; ein höherer Blutdruck könnte mit höherer Wahrscheinlichkeit bei mittelgradiger Proteinurie auftreten.

Für die restlichen betrachteten intervallskalierten Werte (CD4-Zellzahl in Prozent, diastolischer und mittlerer Blutdruck sowie BMI) fanden sich keine signifikanten Mittelwertsunterschiede.

Zusammengefasst sind die Ergebnisse in folgender Tabelle:

Variable	Patientenkollektiv					p (t-Test)
	Alle Patienten			Mittelgradige Proteinurie		
				Ja (N=275)	Nein (N=215)	
	N	Median	Spannweite	Median	Median	
Alter	490	45	(20-82)	47	42	<0,001
HIV-Dauer	490	10	(0-29)	11	8	<0,001 ⁱ
cART-Jahre	442	7	(0-23)	8 (n=264)	6 (n=178)	0,054 ⁱ
cART-Jahre (incl. naiv)	490	6	(0-23)	7	4	<0,001 ⁱ
CD4-Zellzahl (%)	489	27	(2-58)	26,5	28	0,119
CD4-Zellzahl (absolut)	489	499	(17-1436)	487,5	519	0,031
CD4-Nadir	489	190	(0-1234)	173,5	217	<0,001 ⁱ
Systolischer Blutdruck	481	130	(90-200)	130	130	0,054
Diastolischer Blutdruck	481	85	(50-120)	90	80	0,179
Mittlerer Blutdruck	481	100	(63-140)	102	98,5	0,088
BMI	490	23,88	(15,39-41,7)	23,59	24,28	0,224

ⁱ Mann-Whitney-U-Test

ⁱ Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 3: Intervallskalierte Patientencharakteristika und Assoziation mit mittelgradiger Proteinurie
cART: Combination anti-retroviral therapy, incl.: inklusive, BMI: Body-Mass-Index

3.2 Univariate Analyse

Im Anschluss an die deskriptive Statistik wurde eine univariate Analyse der binomial vorliegenden Daten mittels Kreuztabellierung durchgeführt. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurden Signifikanzen dieser Patientencharakteristika überprüft, desweiteren wurden die zugehörigen Odds Ratios berechnet. Die Ergebnisse werden im Folgenden thematisch gegliedert dargestellt und erläutert.

3.2.1 Demographische Daten

Im Hinblick auf die demographischen Daten fanden sich in der univariaten Analyse folgende Ergebnisse: Während es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Prävalenz der mittelgradigen Proteinurie gab ($p=0,843$), fand sich bei Patienten aus Deutschland (OR 1,583; $p=0,018$) und noch ausgeprägter Westeuropa (OR 2,004; $p=0,001$) ein signifikant erhöhtes, bei Patienten aus Asien (OR 0,471; $p=0,030$) und den ehemaligen Ostblockstaaten (OR 0,328; $p=0,007$) dagegen ein signifikant verringertes Odds Ratio. Der Ort des Erwerbs der HIV-

Infektion hingegen liefert in der univariaten Analyse keine signifikanten Ergebnisse; analog zur Herkunft der Patienten zeigt sich allenfalls eine Tendenz zu verringertem Risiko bei Erwerb in Asien (OR 0,537; $p=0,064$). Auf der anderen Seite spielt auch die ethnische Herkunft eine Rolle: HIV-Patienten kaukasischer Abstammung zeigten ein vermehrtes Auftreten mittelgradiger Proteinurie (OR 1,899; $p=0,007$), während Patienten asiatischen Ursprungs ein geringeres Risiko (OR 0,304; $p=0,006$) dafür zeigten. Zwischen den verschiedenen Risikogruppen fanden sich kaum Hinweise auf erhöhtes Risiko für eine mittelgradige Proteinurie; am ehesten zeigte sich noch ein verringertes Risiko für Patienten aus Endemiegebieten, welches jedoch statistisch nicht signifikant war (OR 0,635; $p=0,077$). Schließlich spielt das Alter ebenfalls eine Rolle: Zunehmendes Alter der Patienten korreliert mit einem kontinuierlichen Anstieg der ORs; teilt man das Patientenkollektiv am Altersmedian von 45 Jahren, wird dieser Zusammenhang noch einmal verdeutlicht (OR 2,521; $p<0,001$). Die Einteilung des Patientenkollektivs in 10-Jahres-Gruppen führt zu einem ähnlichen Ergebnis: Die 20-29- sowie 30-39-jährigen Patienten haben ein signifikant geringeres Risiko für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie (OR 0,241 bzw. 0,510; $p=0,001$ bzw. $p=0,002$), während sich die Situation bei 60-69- sowie über 70-jährigen genau umgekehrt darstellt (OR 3,049 bzw. 13,22; $p=0,001$).

Einen Überblick über die Ergebnisse der univariaten Analyse der demographischen Daten des Patientenkollektivs gibt die folgende Tabelle:

Tabelle 4: Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie

Variable	Patientenkollektiv						OR	95% CI	p-Wert
(zur Zeit der Probenabgabe)	Mittelgradige Proteinurie								
	Alle Patienten N=490	Ja N=275		Nein N=215					
		n	%	n	%	n			
Männliches Geschlecht	390	79,6	218	79,3	172	80,0	1,046	0,671 - 1,630	0,843
Herkunft:									
Deutschland	333	68,0	199	72,4	134	62,3	1,583	1,080 - 2,319	0,018
Europa	388	79,2	228	82,9	160	74,4	1,668	1,075 - 2,586	0,022
Westeuropa	357	72,9	217	78,9	140	65,1	2,004	1,339 - 3,000	0,001
EU+Türkei	397	81,0	233	84,7	164	76,3	1,725	1,095 - 2,718	0,018
Osteuropa	15	3,1	6	2,2	9	4,2	0,511	0,179 - 1,457	0,201
Ostblockstaaten	26	5,3	8	2,9	18	8,4	0,328	0,140 - 0,769	0,007
Asien	36	7,3	14	5,1	22	10,2	0,471	0,235 - 0,943	0,030
Asien ohne Türkei	27	5,5	9	3,3	18	8,4	0,370	0,163 - 0,842	0,014
Afrika	53	10,8	26	9,5	27	12,6	0,791	0,447 - 1,401	0,421
Subsahara	51	10,4	25	9,1	26	12,1	0,727	0,407 - 1,299	0,280
Lateinamerika	7	1,4	3	1,1	4	1,9	0,582	0,129 - 2,628	0,476

Tabelle 4 (Fortsetzung): Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie

Variable (zur Zeit der Probenabgabe)	Patientenkollektiv						OR	95% CI	p-Wert
	Alle Patienten N=490	Mittelgradige Proteinurie							
		Ja		Nein					
		n	%	n	%				
Afrika	56	11,4	26	9,5	30	14,0	0,930	0,532 - 1,627	0,799
Risikogruppen:									
MSM	248	50,6	143	52,0	105	48,8	1,135	0,794 - 1,622	0,487
IVDA	25	5,1	16	5,8	9	4,2	1,409	0,612 - 3,265	0,415
Hämophilie	8	1,6	5	1,8	3	1,4	1,309	0,309 - 5,538	0,714
Blutprodukte	3	0,6	2	0,7	1	0,5	1,568	0,141 - 17,405	0,712
Berufsbedingt	7	1,4	4	1,5	3	1,4	1,043	0,231 - 4,711	0,956
heterosexuell	123	25,1	68	24,7	55	25,6	0,956	0,634 - 1,441	0,829
Endemiegebiet	71	14,5	33	12,0	38	17,7	0,635	0,383 - 1,053	0,077
prä-/perinatal	1	0,2	0	0,0	1	0,5			0,258
unbekannt	4	0,8	4	1,5	0	0,0			0,076
Ethnische Herkunft:									
kaukasisch	404	82,4	238	86,5	166	77,2	1,899	1,186 - 3,040	0,007
schwarz	55	11,2	26	9,5	29	13,5	0,670	0,382 - 1,175	0,160
asiatisch	24	4,9	7	2,5	17	7,9	0,304	0,124 - 0,748	0,006
hispanisch	7	1,4	4	1,5	3	1,4	1,043	0,231 - 4,711	0,956
Altersgruppen:									
18-29 Jahre	28	5,7	7	2,5	21	9,8	0,241	0,101 - 0,579	0,001
30-39 Jahre	111	22,7	48	17,5	63	29,3	0,510	0,333 - 0,783	0,002
40-49 Jahre	186	38,0	103	37,5	83	38,6	0,952	0,660 - 1,375	0,795
50-59 Jahre	94	19,2	59	21,5	35	16,3	1,405	0,885 - 2,231	0,149
60-69 Jahre	54	11,0	42	15,3	12	5,6	3,049	1,563 - 5,951	0,001
70-82 Jahre	17	3,5	16	5,8	1	0,5	13,220	1,739 - 100,496	0,001
Alter <30 Jahre	28	5,7	7	2,5	21	9,8	0,241	0,101 - 0,579	0,001
Alter ≥30 Jahre	462	94,3	268	97,5	194	90,2	4,144	1,727 - 9,943	0,001
Alter ≥40 Jahre	351	71,6	220	80,0	131	60,9	2,565	1,714 - 3,838	<0,001
Alter ≥50 Jahre	165	33,7	117	42,5	48	22,3	2,576	1,727 - 3,844	<0,001
Alter ≥60 Jahre	71	14,5	58	21,1	13	6,0	4,153	2,209 - 7,808	<0,001
Alter ≥70 Jahre	17	3,5	16	5,8	1	0,5	13,220	1,739 - 100,496	0,001
Alter >45 Jahre (Median)	233	47,6	158	57,5	75	34,9	2,521	1,744 - 3,644	<0,001

OR: Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, EU: Europäische Union, IVDA: intravenöser Drogengebrauch. MSM: Männer, die Sex mit Männern haben

Die Multilevel-Variablen wie Risikogruppe, Herkunft oder ethnische Herkunft wurden dabei jeweils gegen die Gesamtheit der Gruppenvariablen als Referenz getestet.

3.2.2 HIV-spezifische Daten

Viele HIV-spezifische Daten zeigen einen Zusammenhang mit dem Vorkommen der mittelgradigen Proteinurie, wobei die Erkrankungsdauer einen wichtigen Teilaspekt darstellt: Je länger eine HIV-Erkrankung bereits andauert, desto höher ist auch das Odds Ratio. Diese Beobachtung bestätigt sich bei differenzierten mathematischen Betrachtungen der Dauer der HIV-Erkrankung.

Nach Einteilung des Patientenkollektivs in 5 verschiedene Krankheitsdauer-Gruppen (0-4 Jahre, 5-9 Jahre, 10-14 Jahre, 15-19 Jahre sowie 20 Jahre und mehr) ergeben sich für die beiden Extrem-Gruppen gegensätzliche Resultate: Eine Erkrankungsdauer von weniger als 5 Jahren ist mit einem geringeren Risiko für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie verbunden (OR 0,647; $p=0,026$), bei einer Erkrankungsdauer von 20 Jahren und mehr ist das Risiko erhöht (OR 2,432; $p=0,002$). Die Zwischenwerte scheinen dieses Ergebnis zu stützen, sind allerdings nicht statistisch signifikant.

Bei Aufteilung des Kollektivs in 3 Gruppen (HIV-Dauer <10 Jahre, 10-19 Jahre und ≥ 20 Jahre) findet sich für die „kurze“ Erkrankungsdauer <10 Jahre ein signifikant verringertes Risiko für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie (OR 0,531; $p=0,001$), bei einer Erkrankungsdauer von 20 Jahren und mehr ist das Risiko erhöht (OR 2,432; $p=0,002$). Die mittlere Gruppe zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Noch deutlicher stellt sich der Zusammenhang zwischen höherer HIV-Erkrankungsdauer und zunehmendem Risiko für eine mittelgradige Proteinurie nach Aufteilung des Patientenkollektivs nach folgendem Schema dar: Die Betrachtung von Gruppen mit einer Erkrankungsdauer <5 Jahre, ≥ 5 Jahre, ≥ 10 Jahre, ≥ 15 Jahre und ≥ 20 Jahre zeigt bei logischerweise abnehmender Fallzahl ein kontinuierlich ansteigendes Odds Ratio bei stets gegebener statistischer Signifikanz.

Auch die verschiedenen CDC-Stadien zeigen eine Assoziation mit der mittelgradigen Proteinurie: Sowohl das CDC-Stadium A (keine HIV-assoziierten Komorbiditäten in der Anamnese) als auch das Stadium 1 (CD4-Zell-Nadir $\geq 500/\mu\text{l}$) sind mit einem signifikant geringeren Risiko assoziiert (OR 0,519 bzw. 0,137; $p=0,001$ bzw. $p<0,001$), wohingegen die CDC-Stadien C (AIDS-definierende Erkrankung eingetreten) und 3 (CD4-Zell-Nadir $<200/\mu\text{l}$) mit einem signifikant höheren Risiko verbunden sind (OR 1,977 bzw. 1,938; $p=0,001$ bzw. $p<0,001$).

Auffallend ist in diesem Zusammenhang die homogene Verteilung des Patientenkollektivs im Hinblick auf die verschiedenen CDC-Stadien: Die Patienten gehören zu je einem Drittel den Gruppen A, B und C an. Im Hinblick auf die Klassifizierung nach CD4-Zell-Nadir offenbart sich dagegen eine klare Tendenz zu den Stadien niedriger Nadire.

Diese Zusammenhänge werden in der folgenden Tabelle nochmals detailliert erläutert.

Tabelle 5: Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie

Variable (zum Zeitpunkt der Probenabgabe)	Patientenkollektiv									
	Mittelgradige Proteinurie						OR	95% CI	p-Wert	
	Alle Patienten N=490	Ja N=275		Nein N=215						
		n	%	n	%	n				%
HIV-Dauer <5 Jahre	152	31,0	74	26,9	78	36,3	0,647	0,440 - 0,950	0,026	
HIV-Dauer 5-9 Jahre	92	18,8	44	16,0	48	22,3	0,663	0,420 - 1,044	0,075	
HIV-Dauer 10-14 Jahre	88	18,0	52	18,9	36	16,7	1,159	0,726 - 1,852	0,536	
HIV-Dauer 15-19 Jahre	90	18,4	55	20,0	35	16,3	1,286	0,806 - 2,052	0,291	
HIV≥20 Jahre	68	13,9	50	18,2	18	8,4	2,432	1,373 - 4,308	0,002	
HIV-Dauer <10 Jahre	244	49,8	118	42,9	126	58,6	0,531	0,370 - 0,762	0,001	
HIV-Dauer 10-19 Jahre	178	36,3	107	38,9	71	33,0	1,292	0,889 - 1,877	0,179	
HIV-Dauer ≥20 Jahre	68	13,9	50	18,2	18	8,4	2,432	1,373 - 4,308	0,002	
HIV ≥5 Jahre	338	69,0	201	73,1	137	63,7	1,546	1,052 - 2,273	0,026	
HIV≥10 Jahre	246	50,2	157	57,1	89	41,4	1,884	1,312 - 2,704	0,001	
HIV≥15 Jahre	158	32,2	105	38,2	53	24,7	1,888	1,273 - 2,800	0,001	
HIV≥20 Jahre	68	13,9	50	18,2	18	8,4	2,432	1,373 - 4,308	0,002	
CDC-Stadium A	171	34,9	78	28,4	93	43,3	0,519	0,357 - 0,757	0,001	
CDC-Stadium B	158	32,2	89	32,4	69	32,1	1,012	0,691 - 1,843	0,949	
CDC-Stadium C	161	32,9	108	39,3	53	24,7	1,977	1,334 - 2,930	0,001	
CDC-Stadium 1 (Nadir>500)	25	5,1	4	1,5	21	9,8	0,137	0,046 - 0,405	<0,001	
CDC-Stadium 2 (Nadir 200-500)	180	36,7	92	33,5	88	40,9	0,726	0,501 - 1,020	0,088	
CDC-Stadium 3 (Nadir<200)	285	58,2	179	65,1	106	49,3	1,938	1,345 - 2,792	<0,001	

OR: Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, CDC: Centers for Disease Control and Prevention

3.2.3 Antiretrovirale Therapie

Die antiretrovirale Therapie steht ebenfalls im Zusammenhang mit der mittelgradigen Proteinurie, wobei 9 von 10 Patienten zum Untersuchungszeitpunkt bereits antiretrovirale Medikation erhielten. Therapienaive Patienten zeichnen sich durch ein signifikant niedrigeres Risiko aus (OR 0,220; $p<0,001$).

Die weitere Betrachtung muss differenziert erfolgen, einerseits unter Einbeziehung der therapienaiven Patienten, andererseits nach Ausschluss dieser Patienten aus den Berechnungen. Die im Folgenden durchgeführten Berechnungen beziehen sich auf die Gesamtheit aller 490 in die Studie eingeschlossenen Patienten; alle Therapienaiven wurden dabei mit einer Behandlungsdauer von 0 Jahren gleichgesetzt. Eine längere Behandlungsdauer mit

antiretroviraler Medikation war in diesem Fall tendenziell mit höheren ORs assoziiert, allerdings ist hier der Zusammenhang in der univariaten Analyse nicht so ausgeprägt wie z.B. mit der Erkrankungsdauer. So ist das Risiko bei Patienten, die bereits 5 Jahre oder länger eine cART erhalten, signifikant erhöht (OR 1,542; $p=0,018$), wobei der Effekt nach 10 Jahren oder mehr noch stärker hervortritt (OR 2,203; $p<0,001$), um nach 15 Jahren und länger nurmehr an der Grenze zur statistischen Signifikanz zu liegen (OR 1,771; $p=0,050$). Diese abgenommene Signifikanz bei ähnlich hohen Odds Ratios begründet sich am ehesten auf dem Boden geringer Fallzahlen in dieser Gruppe ($n=59$). Schließen wir die therapienaiven Patienten dagegen bereits vor allen weiteren statistischen Betrachtungen aus – es verbleiben somit 442 Patienten in der weiterführenden Berechnung – ergibt sich ein anderes Bild: Allein für Patienten, die bereits seit 10 Jahren oder länger mittels cART therapiert werden, findet sich ein signifikant erhöhtes Risiko für eine mittelgradige Proteinurie (OR 1,837; $p=0,009$). Für alle anderen Gruppen weist zwar die Tendenz in die gleiche Richtung wie in der Betrachtung aller 490 Patienten, allerdings sind die Ergebnisse weit von statistischer Signifikanz entfernt.

Nach dieser allgemeinen Analyse des Zusammenhangs zwischen cART-Behandlungsdauer und Auftreten einer mittelgradiger Proteinurie sollen im Folgenden spezifische antiretrovirale Wirkstoffe sowie Wirkstoffklassen beleuchtet werden. Die zuvor vorgenommene Zweiteilung der Ergebnisse in eine Gruppe unter Einbeziehung der Therapienaiven sowie eine zweite Gruppe nach Ausschluss dieser Patienten wird fortgesetzt; zunächst werden sämtliche 490 Patienten analysiert:

Antiretrovirale Wirkstoffe, die mit einem signifikant erhöhten OR zusammenhängen, sind Tenofovir (OR 1,702; $p=0,004$), Nevirapin (OR 2,053; $p=0,009$), Atazanavir (OR 1,901; $p=0,016$) und Ritonavir (OR 1,577; $p=0,017$). Maraviroc zeigte sich bei geringer Fallzahl von $n=18$ allenfalls grenzwertig signifikant (OR 2,830; $p=0,059$). Als Wirkstoffklassen waren sowohl nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), und Proteaseinhibitoren (PIs) mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Da in diesen Berechnungen jedoch die therapienaiven Patienten mit einbezogen wurden, ist vor allem vor dem Hintergrund des protektiven Faktors „Therapienaivität“ (s.o.) dieses Ergebnis nur eingeschränkt zu werten. So stellt beispielsweise die Gruppe mit NRTI-Einnahme mit 417 Patienten fast 95% aller überhaupt therapierten Patienten dar, so dass hier am ehesten erneut Naive vs. Nicht-Naive mit entsprechendem Ergebnis betrachtet werden.

Die Gruppe der neuartigen Wirkstoffe wie Maraviroc, Raltegravir und Etravirin zeigte bei im Vergleich zu den Standardtherapeutika geringer Fallzahl keine statistische Signifikanz. Eine genauere Betrachtung möglicher Wirkstoffkombinationen (NRTI+NNRTI, NRTI+PI sowie NRTI-only und PI-only) ergaben ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse.

Unter Ausschluss der Therapienaiven und Fokussierung auf die 442 Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung eine cART erhielten, ergeben sich andere Resultate: In diesem Fall ist nur noch das Odds Ratio von Nevirapin signifikant erhöht (OR 1,755; p=0,043), während Atazanavir (OR 1,621; p=0,074) nur noch grenzwertig signifikant ist. Das beinahe allen Proteaseinhibitoren als Booster beigegebene Ritonavir sowie das vor allem bei jungen und gesunden Patienten verwendete Tenofovir verlieren jegliche Signifikanz. Interessanterweise tritt unter diesen Voraussetzungen Lamivudin als grenzwertig protektiver Faktor (OR 0,665; p=0,057) auf, genauso wie bei Betrachtung der Medikamentengruppen die NRTIs (OR 0,448, p=0,086). Alle weiteren Beobachtungen der verschiedenen Wirkstoffklassen verlieren bei Ausschluss der Therapienaiven ihre Signifikanz, die wahrscheinlichsten Gründe hierfür wurden bereits oben erläutert.

Ausführlich und im Detail sind diese Ergebnisse in folgenden Tabellen zusammengefasst.

Tabelle 6: Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie (Einschluss aller Patienten, N=490)

Variable (zur Zeit der Probenabgabe)	Patientenkollektiv						OR	95% CI	p-Wert
	Mittelgradige Proteinurie								
	Alle Patienten		Ja		Nein				
	N=490		N=275		N=215				
	n	%	n	%	n	%			
therapienaiv	48	9,8	11	4,0	37	17,2	0,200	0,100 - 0,403	<0,001
cART <5J bzw. naiv	215	43,9	107	38,9	108	50,2	0,631	0,440 - 0,905	0,012
cART ≥5J	275	56,1	168	61,1	107	49,8	1,585	1,105 - 2,274	0,012
cART ≥10J	172	35,1	118	42,9	54	25,1	2,241	1,517 - 3,309	<0,001
cART ≥15J	59	12,0	40	14,5	19	8,8	1,756	0,985 - 3,130	0,054
NRTIs:									
Tenofovir	297	60,6	182	66,2	115	53,5	1,702	1,180 - 2,455	0,004
Emtricitabin	252	51,4	148	53,8	104	48,4	1,244	0,870 - 1,778	0,231
Lamivudin	123	25,1	65	23,6	58	27,0	0,838	0,556 - 1,262	0,397
Abacavir	115	23,5	63	22,9	52	24,2	0,932	0,612 - 1,418	0,741
Zidovudin	39	8,0	25	9,1	14	6,5	1,436	0,727 - 2,834	0,295
Didanosin	11	2,2	9	3,3	2	0,9	3,603	0,770 - 16,854	0,082
NNRTIs:									
Efavirenz	148	30,2	83	30,2	66	30,7	0,998	0,676 - 1,471	0,990
Nevirapin	71	14,5	50	18,2	21	9,8	2,053	1,191 - 3,539	0,009

Tabelle 6 (Fortsetzung): Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie (Einschluss aller Patienten, N=490)

Variable (zur Zeit der Probenabgabe)	Patientenkollektiv						OR	95% CI	p-Wert	
	Mittelgradige Proteinurie									
	Alle Patienten		Ja		Nein					
	N=490		N=275		N=215					
	n	%	n	%	n	%				
PIs:										
Ritonavir	184	37,6	116	42,2	68	31,6	1,577	1,085 - 2,293	0,017	
Atazanavir	74	15,1	51	18,5	23	10,7	1,901	1,120 - 3,225	0,016	
Lopinavir	52	10,6	30	10,9	22	10,2	1,074	0,600 - 1,922	0,809	
Darunavir	41	8,4	25	9,1	16	7,4	1,244	0,646 - 2,393	0,513	
Neue Wirkstoffe:										
Raltegravir	62	12,7	37	13,5	25	11,6	1,182	0,687 - 2,032	0,546	
Maraviroc	18	3,7	14	5,1	4	1,9	2,830	0,918 - 8,723	0,059	
Wirkstoffklassen:										
NRTI	417	85,1	245	89,1	172	80,0	2,042	1,232 - 3,384	0,005	
NNRTI	225	45,9	137	49,8	88	40,9	1,433	0,999 - 2,054	0,050	
PI	187	38,2	117	42,5	70	32,6	1,534	1,057 - 2,226	0,024	
RAL/MRV/Etravirin	68	13,9	42	15,3	26	12,1	1,310	0,775 - 2,216	0,312	
NRTI+NNRTI	218	44,5	131	47,6	87	40,5	1,338	0,933 - 1,920	0,113	
NRTI+PI	170	34,7	103	37,5	67	31,2	1,323	0,906 - 1,931	0,147	
nur NRTI	15	3,1	8	2,9	7	3,3	0,890	0,318 - 2,495	0,825	
nur PI	3	0,6	2	0,7	1	0,5	1,568	0,141 - 17,405	0,712	

Tabelle 7: Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie (ausschließlich therapienaive Patienten, N=442)

Variable	Patientenkollektiv						OR	95% CI	p-Wert
	Mittelgradige Proteinurie								
	Alle Patienten		Ja		Nein				
	N=442		N=264		N=178				
	n	%	n	%	n	%			
cART <5 Jahre	167	37,8	96	36,4	71	39,9	0,861	0,582 - 1,273	0,454
cART 5-9 Jahre	103	23,3	50	18,9	53	29,8	0,551	0,353 - 0,860	0,008
cART 10-14 Jahre	113	25,6	78	29,5	35	19,7	1,713	1,088 - 2,699	0,019
cART 15-19 Jahre	50	11,3	34	12,9	16	9,0	1,497	0,799 - 2,803	0,205
cART ≥20 Jahre	9	2,0	6	2,3	3	1,7	1,357	0,335 - 5,496	0,668
cART <5 Jahre	167	37,8	96	36,4	71	39,9	0,861	0,582 - 1,273	0,454
cART ≥5 Jahre	275	62,2	168	63,6	107	60,1	1,161	0,785 - 1,717	0,454
cART ≥10 Jahre	172	38,9	118	44,7	54	30,3	1,856	1,243 - 2,772	0,002
cART ≥15 Jahre	59	13,3	40	15,2	19	10,7	1,494	0,834 - 2,676	0,175
cART ≥20 Jahre	9	2,0	6	2,3	3	1,7	1,357	0,335 - 5,496	0,668

Tabelle 7 (Fortsetzung): Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie (ausschließlich therapie-naive Patienten, N=442)

Variable	Patientenkollektiv						OR	95% CI	p-Wert
	Mittelgradige Proteinurie								
	Alle Patienten		Ja		Nein				
	N=442		N=264		N=178				
	n	%	n	%	n	%			
Lamivudin	123	27,8	65	24,6	58	32,6	0,676	0,444 - 1,029	0,067
Nevirapin	71	16,1	50	18,9	21	11,8	1,747	1,008 - 3,027	0,045
Atazanavir	74	16,7	51	19,3	23	12,9	1,614	0,946 - 2,752	0,077
Tenofovir	297	67,2	182	68,9	115	64,6	1,216	0,813 - 1,819	0,341
NRTI	417	94,3	245	92,8	172	96,6	0,448	0,175 - 1,145	0,086

OR: Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI: Proteaseinhibitor, RAL: Raltegravir, MRV: Maraviroc

Abschließend wurde die Kombination von Atazanavir (ATV) mit Tenofovir (TDF) beleuchtet. Im hier betrachteten Patientenkollektiv nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung 297 Patienten Tenofovir und 75 Patienten Atazanavir ein. Ein Therapieregime, das beide Wirkstoffe beinhaltete, lag bei insgesamt 51 Patienten vor, von denen 36 (70,6%) eine mittelgradige Proteinurie aufwiesen; von allen Tenofovir-Patienten zeigten 61,3%, von allen Atazanavir-Patienten 69,3% eine mittelgradige Proteinurie. Tenofovir ohne Kombination mit Atazanavir nahmen 246 Patienten ein, von denen 146 (59,3%) eine mittelgradige Proteinurie boten, der umgekehrte Fall lag bei nur 23 Patienten vor, von denen 15 (65,2%) eine mittelgradige Proteinurie zeigten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen „Monotherapie“ mit Tenofovir oder Atazanavir und kombinierter Gabe beider Wirkstoffe ist in keiner der möglichen Kombinationen auszumachen (nur-TDF vs. nur-ATV: $p=0,583$ / nur-TDF vs. TDF+ATV kombiniert $p=0,134$ / nur-ATV vs. TDF+ATV kombiniert $p=0,644$).

3.2.4 Komedikation

Bezüglich der weiteren Komedikation der Patienten wird zwischen der Betrachtung der einzelnen Medikamente sowie ganzer Medikamentengruppen unterschieden.

Ein signifikant erhöhtes Risikos einer mittelgradigen Proteinurie findet sich bei Einnahme von bestimmten Antihypertensiva (Amlodipin, Bisoprolol, HCT und Metoprolol), Metformin als oralem Antidiabetikum (OR 4,438; $p=0,036$) sowie ASS (OR 2,817; $p=0,009$) und Pantoprazol (OR 2,457; $p=0,038$). Der Blick auf die Medikamentengruppen ergibt ein ähnliches Ergebnis, zusätzlich zu den bereits genannten Antihypertensiva (OR 1,990; $p=0,003$) bzw. Diuretika (OR 4,106; $p=0,001$) finden sich hier noch die Antibiotika (OR 2,163; $p=0,017$), Virustatika (OR 4,656; $p=0,008$) und NSAR (OR 2,883; $p=0,002$) [112]. Statistisch ebenfalls signifikant, aber zahlenmäßig seltener sind Antikonvulsiva (OR 3,506; $p=0,039$) wie z.B. Gabapentin und

Lamotrigin. Weitere Ergebnisse der Analyse der Komedikation wie z.B. der protektive Effekt einer Phosphodiesterase-Hemmer-Einnahme (OR 0,127; p=0,025) oder ein nephrotoxisches Potential von systemisch wirksamen Glukokortikoiden (OR 8,917; p=0,012) sind wegen der geringen Fallzahl (in diesem Beispiel n=7 bzw. n=12) wenn überhaupt nur mit größter Vorsicht zu werten.

Tabelle 8: Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie

Variable (zur Zeit der Probenabgabe)	Patientenkollektiv						OR	95% CI	p-Wert	
	Mittelgradige Proteinurie									
	Alle Patienten		Ja		Nein					
	N=490		N=275		N=215					
	n	%	n	%	n	%				
Aktuelle Komedikation:										
Antihypertonika	103	21,0	71	25,8	32	14,9	1,990	1,253 - 3,161	0,003	
β-Blocker	42	8,6	32	11,6	10	4,7	2,700	1,296 - 5,624	0,006	
Bisoprolol	19	3,9	15	5,5	4	1,9	3,043	0,995 - 9,307	0,041	
Metoprolol	15	3,1	13	4,7	2	0,9	5,284	1,180 - 23,674	0,015	
ACE-Hemmer	61	12,4	43	15,6	18	8,4	2,028	1,133 - 3,630	0,016	
Calciumantagonisten	16	3,3	13	4,7	3	1,4	3,506	0,986 - 12,465	0,039	
Amlodipin	15	3,1	12	4,4	3	1,4	3,224	0,898 - 11,574	0,058	
Sartane	15	3,1	12	4,4	3	1,4	3,212	0,898 - 11,574	0,058	
Antibiotika	50	10,2	36	13,1	14	6,5	2,163	1,134 - 4,123	0,017	
Chinolone	6	1,2	6	2,2	0	0,0			0,029	
PPI	37	7,6	28	10,2	9	4,2	2,595	1,197 - 5,623	0,013	
Pantoprazol	28	5,7	21	7,6	7	3,3	2,457	1,024 - 5,892	0,038	
Diuretika	35	7,1	29	10,5	6	2,8	4,106	1,673 - 10,082	0,001	
HCT	32	6,5	26	9,5	6	2,8	3,637	1,469 - 9,005	0,003	
Antikonvulsiva	16	3,3	13	4,7	3	1,4	3,506	0,986 - 12,465	0,039	
Gabapentin	6	1,2	6	2,2	0	0,0			0,030	
Quetiapin	3	0,6	3	1,1	0	0,0			0,049	
Thromb.agg.hemmer	36	7,3	28	10,2	8	3,7	2,933	1,309 - 6,575	0,007	
ASS	35	7,1	27	9,8	8	3,7	2,817	1,253 - 6,334	0,009	
Glukokortikoide	12	2,4	11	4,0	1	0,5	8,917	1,142 - 69,614	0,012	
NSAR	48	9,8	37	13,5	11	5,1	2,883	1,434 - 5,798	0,002	
PDE-Hemmer	7	1,4	1	0,4	6	2,8	0,127	0,015 - 1,064	0,025	
Virustatika	20	4,1	17	6,2	3	1,4	4,656	1,346 - 16,103	0,008	
Valaciclovir	6	1,2	6	2,2	0	0,0			0,029	
orale Antidiabetika	17	3,5	13	4,7	4	1,9	2,617	0,841 - 8,145	0,085	
Metformin	13	2,7	11	4,0	2	0,9	4,438	0,973 - 20,237	0,036	
Alpha-1-Blocker	11	2,2	10	3,6	1	0,5	7,698	0,978 - 60,599	0,023	
Tamsulosin	9	1,8	9	3,3	0	0,0			0,007	

OR: Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, ACE: Angiotensin Converting Enzyme, PPI: Protonenpumpeninhibitor, HCT: Hydrochlorothiazid, ASS: Acetylsalicylsäure, NSAR: nichtsteroidales Antirheumatikum, PDE: Phosphodiesterase, Thromb.agg.hemmer: Thrombozytenaggregationshemmer

3.2.5 Komorbiditäten

Patienten ohne dokumentierte manifeste Komorbidität zum Untersuchungszeitpunkt (OR 0,515; $p < 0,001$) oder im Verlauf der zwei Jahre davor (OR 0,300; $p = 0,001$) zeigten ein signifikant verringertes Risiko für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie, hingegen wiesen Patienten mit einer AIDS-definierenden Krankheit im Zeitraum von zwei Jahren vor der Untersuchung (OR 2,953; $p = 0,017$) ein signifikant erhöhtes Risiko auf. Der Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und mittelgradiger Proteinurie ist nicht eindeutig. Es findet sich im betrachteten Patientenkollektiv in der univariaten Analyse keine Signifikanz, wobei der Effekt in der Gruppe der „jemals-Raucher“ (OR 1,440; $p = 0,051$) sogar noch minimal stärker war als bei den aktuellen Rauchern (OR 1,424; $p = 0,060$). Patienten mit maligner Erkrankung in der Anamnese, beispielsweise Non-Hodgkin-Lymphom, Kaposi-Sarkom, Prostata- oder Anal-Karzinom zeigten ebenfalls ein erhöhtes Risiko (OR 2,548; $p = 0,006$) für eine mittelgradige Proteinurie.

Die Überprüfung der Hepatitis-Parameter erfolgte anhand serologischer Untersuchungen. Während der positive Nachweis von Anti-HAV- bzw. Anti-HBc-Antikörpern sowie HBs-Antigen keine statistisch signifikante Assoziation zur mittelgradigen Proteinurie zeigen, ergibt sich für Anti-HBs- und Anti-HCV-Antikörper ein unterschiedliches Bild: Der serologische Nachweis von Anti-HBs-Antikörpern und die damit bestehende Immunität gegen Hepatitis B sind mit einem geringeren Risiko für eine mittelgradige Proteinurie vergesellschaftet (OR 0,539; $p = 0,003$), während das Vorhandensein von Anti-HCV-Antikörpern, die eine ausgeheilte oder auch chronische Hepatitis-C-Infektion anzeigen, mit einem Trend zu erhöhtem Risiko verbunden ist (OR 1,795; $p = 0,064$). Spezifischere Methoden zur Unterscheidung zwischen ausgeheilter und chronischer Hepatitis C wie eine PCR zum Nachweis viraler RNA wurden bei zu wenigen (in unserem Kollektiv bei 57 von 490) Patienten durchgeführt, um genauere Aussagen treffen zu können.

Im Hinblick auf den Blutdruck weisen Patienten mit einer diagnostizierten arteriellen Hypertonie ein erhöhtes OR auf (OR 1,494; $p = 0,038$), während am Tag der Urinuntersuchung durchgeführte erhöhte Blutdruckmessungen in der HIV-Ambulanz keinen klaren Zusammenhang zeigen; ein erhöhter mittlerer arterieller Blutdruck ist statistisch signifikant (OR 1,533; $p = 0,030$), ein erhöhter diastolischer Blutdruck nur grenzwertig signifikant (OR 1,397; $p = 0,071$) mit einem vermehrten Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie verknüpft, während sich für einen erhöhten systolischen Blutdruck kein signifikanter Zusammenhang ergibt (OR 1,151; $p = 0,464$).

Der Body-Mass-Index (BMI) zeigte ebenfalls keine einheitlichen Resultate: Patienten mit Untergewicht (BMI $< 18,5$) sowie Adipositas (BMI ≥ 30) zeigten keine signifikant veränderten

ORs; hingegen haben normalgewichtige Patienten (BMI 18,5- <25) ein erhöhtes Risiko (OR 1,457; $p=0,043$), während Patienten mit leichtem Übergewicht (BMI 25- <30) ein verringertes Risiko (OR 0,627; $p=0,020$) haben.

Einzigste statistisch relevante Erkrankung in den zwei Jahren vor dem Untersuchungstermin war die Pneumonie, die mit einem vermehrten Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie korreliert (OR 4,856; $p=0,008$).

Eine Reihe chronischer Krankheiten war in der univariaten Analyse mit vermehrtem Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie assoziiert: Zu nennen sind beispielsweise Hypothyreose (OR 2,732; $p=0,028$) oder Polyneuropathie (OR 2,767; $p=0,041$). Insgesamt ist die Aussagekraft des Zusammenhangs dieser chronischen Krankheiten mit der mittelgradigen Proteinurie bei verhältnismäßig geringen Fallzahlen kritisch und vorsichtig zu beurteilen. Ebenfalls mit einem vermehrten Auftreten vergesellschaftet und häufig angegebenen waren die Symptome Müdigkeit ($n=78$; OR 1,814; $p=0,022$) und Schmerzen des Bewegungsapparats ($n=120$; OR 1,795; $p=0,007$).

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die verschiedenen Komorbiditäten und ihren Zusammenhang mit der mittelgradigen Proteinurie:

Tabelle 9: Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie

Variable (zur Zeit der Probenabgabe)	Patientenkollektiv						OR	95% CI	p-Wert	
	Mittelgradige Proteinurie									
	Alle Patienten		Ja		Nein					
	N=490		N=275		N=215					
	n	%	n	%	n	%				
Komorbiditäten:										
akt. Komorbidität	203	41,4	133	65,5	70	34,5	1,940	1,339 - 2,810	<0,001	
Komorbidität vor 2J.	456	93,1	265	58,1	191	41,9	3,330	1,556 - 7,126	0,001	
AIDS-definierende Erkrankung vor 2 J.	27	5,5	21	77,8	6	22,2	2,953	1,170 - 7,455	0,017	
aktueller Raucher	194	39,6	119	61,3	75	38,7	1,424	0,985 - 2,058	0,060	
jemals Raucher	304	62,0	181	59,5	123	40,5	1,440	0,997 - 2,080	0,051	
Anti-HBs +	259	52,9	125	48,3	134	51,7	0,539	0,358 - 0,811	0,003	
Anti-HCV +	55	11,2	37	67,3	18	32,7	1,759	0,962 - 3,214	0,064	
Z.n. Malignom	48	9,8	36	75,0	12	25,0	2,548	1,291 - 5,028	0,006	
Blutdruck:										
syst. RR hoch	176	35,9	103	58,5	73	41,5	1,151	0,791 - 1,675	0,464	
diast. RR hoch	224	45,7	136	60,7	88	39,3	1,397	0,971 - 2,008	0,071	
mittlerer RR hoch	163	33,3	103	63,2	60	36,8	1,533	1,041 - 2,257	0,030	
art. Hypertonie	171	34,9	107	62,6	64	37,4	1,494	1,022 - 2,183	0,038	
BMI:										
<18,5	13	2,7	7	53,8	6	46,2	0,910	0,301 - 2,748	0,867	
18,5 - <25	296	60,4	177	59,8	119	40,2	1,457	1,012 - 2,099	0,043	
25 - <30	138	28,2	66	47,8	72	52,2	0,627	0,422 - 0,932	0,020	
>30	43	8,8	25	58,1	18	41,9	1,094	0,581 - 2,063	0,780	
aktuell:										
AWI (2J: nein)	53	10,8	37	69,8	16	30,2	1,934	1,044 - 3,580	0,033	
Atmung	54	11,0	38	70,4	16	29,6	1,994	1,079 - 3,684	0,025	
vor 2J:										
Müdigkeit	64	13,1	44	68,8	20	31,3	1,857	1,059 - 3,257	0,029	
Pneumonie	20	4,1	17	85,0	3	15,0	4,656	1,346 - 16,103	0,008	
Sz. Bew.apparat	97	19,8	63	64,9	34	35,1	1,582	0,997 - 2,511	0,050	
chronisch:										
Epilepsie	10	2,0	9	90,0	1	10,0	7,241	0,910 - 57,599	0,029	
Hypothyreose	26	5,3	20	76,9	6	23,1	2,732	1,077 - 6,928	0,028	
Osteoporose	7	1,4	7	100,0	0	0,0			0,018	
PNP	22	4,5	17	77,3	5	22,7	2,767	1,004 - 7,626	0,041	
Z.n. C2-Abusus	15	3,1	12	80,0	3	20,0	3,224	0,898 - 11,574	0,058	
Substanzabusus	31	6,3	22	71,0	9	29,0	1,990	0,897 - 4,416	0,085	
Gastritis/Gastroenteritis	21	4,3	18	85,7	3	14,3	4,949	1,438 - 17,030	0,005	
Osteoporose/-penie	10	2,0	9	90,0	1	10,0	7,241	0,910 - 57,599	0,029	
Müdigkeit	78	15,9	53	67,9	25	32,1	1,814	1,086 - 3,032	0,022	
Pneumonie	21	4,3	18	85,7	3	14,3	4,949	1,438 - 17,030	0,005	
Sz. Bew.apparat	120	24,5	80	66,7	40	33,3	1,795	1,166 - 2,762	0,007	

OR: Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, HBs: Hepatitis-B-surface Protein, HCV: Hepatitis-C-Virus, syst.: systolisch, diast.: diastolisch, RR: Blutdruck, Z.n.: Zustand nach, art.: arteriell, BMI: Body-Mass-Index, C2: Ethanol, AWI: Atemwegsinfekt, PNP: Polyneuropathie, Sz.: Schmerzen, Bew.apparat: Bewegungsapparat

3.2.6 Laborwerte

Abschließend wird die univariate Analyse der Laborwerte der Patienten betrachtet. Zu diesem Zweck wurde das bei Abgabe der quantitativen Urinprobe ebenfalls abgenommene Routinelabor der Patienten genutzt. Lagen ein oder mehrere Laborwerte zum Zeitpunkt der Urinabgabe nicht vor, wurden die Laborwerte der vorherigen Untersuchung verwendet, fehlte dieser ebenfalls, den Wert der vorhergehenden. Die Referenzwerte entsprechen den Vorgaben der Verfahrensliste des Einsenderhandbuchs des Instituts für Klinische Chemie des Klinikums der LMU München [113].

Signifikant mit einem erhöhten Risiko des Auftretens einer mittelgradigen Proteinurie assoziiert sind eine erhöhte γ GT (OR 1,779; $p=0,002$), eine erhöhte Glukose-Ausscheidung im Urin (OR 3,122; $p=0,004$), ein erhöhtes MCV (OR 2,302; $p<0,001$) und ein erhöhter HbA1c-Wert (OR 3,345; $p=0,008$). Der Nachweis einer erhöhten Serum-Glukose (OR 1,578; $p=0,068$) sowie einer erhöhte Natrium-Ausscheidung im Urin (OR 1,437; $p=0,059$) steht ebenfalls im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko, allerdings auf nicht-signifikantem Signifikanzniveau.

Weitere signifikante Zusammenhänge der mittelgradigen Proteinurie mit z.B. Serum-Kreatinin, -Calcium und -Albumin sowie Phosphat im Urin sind bei geringen Fallzahlen vorsichtig einzuschätzen. Die anschließende Tabelle gibt einen genauen Überblick.

Tabelle 10: Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie

Variable (zur Zeit der Probenabgabe)	Patientenkollektiv						OR	95% CI	p-Wert
	Mittelgradige Proteinurie								
	Alle Patienten		Ja		Nein				
	N=490		N=275		N=215				
	n	%	n	%	n	%			
Serum-Glukose > Norm	83	16,9	54	65,1	29	34,9	1,578	0,964 - 2,581	0,068
Serum-Kreatinin > Norm	19	3,9	15	78,9	4	21,1	3,020	0,987 - 9,239	0,042
Serum-Calcium > Norm	7	1,4	7	100,0	0	0,0			0,020
Serum-Albumin < Norm	10	2,0	10	100,0	0	0,0			0,004
γGT > Norm	214	43,7	137	64,0	77	36,0	1,779	1,234 - 2,564	0,002
HbA1c > Norm	30	6,1	23	76,7	7	23,3	3,345	1,328 - 8,430	0,008
Natrium im Urin > Norm	194	39,6	118	60,8	75	38,7	1,437	0,985 - 2,094	0,059
Glukose im Urin > Norm	36	7,3	28	77,8	8	22,2	3,122	1,389 - 7,016	0,004
Phosphat/g Kreatinin > Norm	10	2,0	9	90,0	1	10,0	7,488	0,941 - 59,588	0,026
Eiweiß im Urin > Norm	141	28,8	115	81,6	26	18,4	5,197	3,232 - 8,357	<0,001
Albumin im Urin > Norm	85	17,3	78	91,8	7	8,2	12,879	5,771 - 28,745	<0,001
Albumin/g Kreatinin > Norm	94	19,2	85	90,4	9	9,6	11,543	5,610 - 23,750	<0,001
MCV > Norm	126	25,7	89	70,6	37	29,4	2,302	1,490 - 3,556	<0,001

OR: Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, γ GT: γ -Glutamyltransferase, HbA1c: Hämoglobin A1c, MCV: Mean Corpuscular Volume

3.3 Multivariate Analyse

Nach umfassender univariater Analyse der erhobenen Daten zur mittelgradigen Proteinurie werden in der Folge die Ergebnisse der multivariaten Analyse detailliert erläutert. Allen Ergebnissen liegt eine logistische Regression zugrunde. Das multivariate logistische Regressionsmodell wurde wie im Methodenteil erläutert (s. Kapitel 2.4) schrittweise aufgebaut. Aufgrund der Anzahl von insgesamt 490 Probanden wurden 23 Variablen, entsprechend der Quadratwurzel der Patientenzahl, in der finalen multivariaten logistischen Regressionsgleichung zugelassen, um die bestmögliche Aussagekraft zu erzielen und ein stabiles Modell zu erhalten.

3.3.1 Best Subsets Approach

Eingangs soll mittels Best Subsets Approach ein Prädiktionsmodell für mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie erstellt werden. Es handelt sich um eine multivariate logistische Regression, die initial insgesamt 23 Variablen enthält. Die Auswahl der primär verwendeten Variablen fußt auf den Ergebnissen der univariaten Analyse sowie auf in der Literatur angegebenen Prädiktoren für das Auftreten einer Proteinurie oder Nierenschädigung; vor Einschluss in das Modell wurden alle Variablen auf Kollinearität geprüft. Das Basismodell enthält folgende 23 Variablen, abgesehen von Patientenalter und MCV durchgängig als dichotome Variablen:

- Alter der Patienten (als kontinuierliche Variable)
- Kaukasische Herkunft
- Aktuelle CD4-Zellzahl <350/ μ l
- HIV im CDC-Stadium 2 bzw. 3 (entsprechend einem CD4-Nadir von <500/ μ l)
- HIV im CDC-Stadium C
- Positiver Anti-HCV-Nachweis
- Positiver Nachweis von HBs-Antigen (im Sinne einer chronischen Hepatitis B)
- Maligne Erkrankung in der Anamnese
- Erhöhter mittlerer Blutdruck zum Zeitpunkt des Ambulanzbesuchs
- Aktueller Nikotinabusus
- Aktueller BMI <25 bzw. \geq 30
- Erhöhte γ GT (<60 U/l bei Männern, <40 U/l bei Frauen)
- Erhöhtes HbA1c (\geq 5,7%)
- MCV (als kontinuierliche Variable)
- cART kumulativ über \geq 10 Jahre
- Aktuelle Therapie mit Abacavir / Zidovudin / Tenofovir / Efavirenz / Nevirapin / Atazanavir / Maraviroc / Raltegravir

Mittels SAS wurde schließlich das Best-Subsets-Modell berechnet; dieses Modell verwendet den von Furnival und Wilson entwickelten Branch-and-Bound-Algorithmus [114]. Wie bereits in Kapitel 2.3 erläutert betrachtet dieser alle möglichen Modellgrößen, in der hier durchgeführten Berechnung ausgehend von den 23 möglichen Modellen mit nur einer Variable, über die $23 \times 22 = 506$ bzw. $23 \times 22 \times 21 = 10626$ Möglichkeiten eines Zwei- bzw. Drei-Variablen-Modells bis schließlich zu dem Modell, das sämtliche 23 Variablen enthält. Innerhalb dieser zahlreichen Möglichkeiten findet der Algorithmus für alle Modellgrößen zwischen einer und 23 Variablen diejenigen Modelle mit der höchsten statistischen Wahrscheinlichkeit nach Chi-Quadrat [115]. Hierbei gilt es zu beachten, dass mit zunehmender Variablenanzahl im Modell Chi-Quadrat zu-, der Gewinn an Aussagekraft jedoch abnimmt, so dass ein geeigneter Cut-Off-Wert gefunden werden muss.

Durch die Best-Subsets-Regression ergeben sich als optimalen Cut-Off-Wert insgesamt acht Variablen, durch die das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie vorhergesagt werden kann: Das Alter der Patienten als kontinuierliche Variable, sowie eine aktuelle CD4-Zellzahl $<350/\mu\text{l}$, eine HIV-Erkrankung im CDC-Stadium 2 oder 3, ein erhöhter mittlerer Blutdruck zum Zeitpunkt des Ambulanzbesuchs, aktueller Nikotinabusus, ein BMI <25 bzw. ≥ 30 , die Einnahme von cART für ≥ 10 Jahre sowie die aktuelle Einnahme von Tenofovir, jeweils als dichotome Variablen.

Odds Ratios und p-Werte dieser acht Variablen finden sich in der folgenden Tabelle:

Variable	aOR	95% CI	p-Wert
Alter (pro Jahr)	1,052	1,032 - 1,072	$<0,001$
CD4-Zellzahl $<350/\mu\text{l}$	2,092	1,324 - 3,305	0,002
CDC-Stadium 2 oder 3	4,661	1,449 - 14,996	0,010
erhöhter Blutdruck	1,579	1,019 - 2,448	0,041
Aktueller Raucher	1,534	1,021 - 2,304	0,039
BMI nicht 25 - <30	1,775	1,133 - 2,780	0,012
cART >10 Jahre	1,646	1,063 - 2,549	0,025
TDF aktuell	1,739	1,157 - 2,614	0,008
Konstante	,007		$<0,001$

Tabelle 11: Best-Subsets-Modell der multivariaten logistischen Regression für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie.

aOR: adjusted Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, CDC: Centers for Disease Control and Prevention, BMI: Body-Mass-Index, cART: Combination anti-Retroviral Therapy, TDF: Tenofovir

3.3.2 Pathophysiologisch orientiertes Modell

Anschließend wurde vom identischen Ausgangsmodell mit 23 Variablen ausgehend nach pathophysiologischen Gesichtspunkten und unter Berücksichtigung von Confoundern manuell reduziert, um ein multivariates logistisches Regressionsmodell für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie zu konstruieren. Nach oben beschriebener Methodik [109] ergab sich

kein bedeutender Confounder im Zuge der manuellen Reduktion, wobei „bedeutsames“ Confounding als Änderung eines Odds Ratios >10% nach Eliminierung eines Prädiktors aus der Regressionsgleichung definiert wurde. Die insgesamt acht unabhängigen Variablen mit signifikantem Einfluss auf die Proteinurie in diesem Modell sind identisch zum Best-Subsets-Modell.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass eine Zunahme des Alters pro Jahr, eine aktuelle CD4-Zellzahl <350/μl, eine HIV-Erkrankung im CDC-Stadium 2 oder 3, ein erhöhter mittlerer Blutdruck zum Zeitpunkt des Ambulanzbesuchs, aktueller Nikotinabusus, ein BMI <25 bzw. ≥30, die Einnahme von cART für ≥10 Jahre sowie die aktuelle Einnahme von Tenofovir mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie einhergehen, wobei der stärkste Effekt auf eine HIV-Erkrankung im CDC-Stadium 2 bzw. 3 zurückzuführen ist.

Variable	aOR	95% CI	p-Wert
Alter (pro Jahr)	1,052	1,032 - 1,072	<0,001
CD4-Zellzahl <350/μl	2,092	1,324 - 3,305	0,002
CDC-Stadium 2 oder 3	4,661	1,449 - 14,996	0,010
erhöhter Blutdruck	1,579	1,019 - 2,448	0,041
Akt. Raucher	1,534	1,021 - 2,304	0,039
BMI nicht 25 – <30	1,775	1,133 - 2,780	0,012
cART >10 Jahre	1,646	1,063 - 2,549	0,025
TDF aktuell	1,739	1,157 - 2,614	0,008
Konstante	,007		<0,001

Tabelle 12: Nach manueller Reduktion und Ausschluss von Confounding

aOR: adjusted Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, BMI: Body-Mass-Index, cART: Combination anti-Retroviral Therapy, TDF: Tenofovir

3.3.3 Interaktionen

Für das endgültige Modell können nach Ausschluss von bedeutsamem Confounding (s.o.) mögliche Interaktionen beachtet werden; bei acht in das Modell eingeschlossenen Variablen ergeben sich nach der Gaußschen Summenformel insgesamt $(8 \times 8 - 8) : 2 = 28$ theoretisch mögliche Kombinationen aus jeweils zwei unterschiedlichen Variablen. Von diesen 28 Produkttermen zeigten drei signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie: „Patientenalter in Jahren × CD4-Zellzahl <350/μl“, „aktueller Nikotinabusus × erhöhter mittlerer Blutdruck“ und „aktuelle Tenofovir-Therapie × BMI außerhalb 25-30“. Diese Interaktionen beschreiben zunächst die Altersabhängigkeit des Effekts erniedrigter CD4-Zellen auf die mittelgradige Proteinurie sowie einen unterschiedlichen Effekt des Nikotinabusus in Abhängigkeit vom Blutdruck. Zudem zeigt sich eine Beeinflussung des Effekts der Tenofovir-Einnahme durch den BMI der Patienten und umgekehrt.

Das reduzierte Modell unter Einschluss der Interaktionsterme stellt sich folgendermaßen dar:

Variable	aOR	95% CI	p-Wert
Alter (pro Jahr)	1,066	1,041 - 1,091	<0,001
CD4-Zellzahl <350/ μ l	14,042	2,040 - 96,645	0,007
CDC-Stadium 2 oder 3	4,954	1,514 - 16,217	0,008
erhöhter Blutdruck	2,605	1,479 - 4,590	0,001
Aktuell Raucher	2,358	1,426 - 3,899	0,001
BMI nicht 25 - <30	1,040	0,511 - 2,115	0,914
cART >10 Jahre	1,640	1,053 - 2,553	0,029
TDF aktuell	0,956	0,447 - 2,047	0,908
Alter \times CD4-Zellzahl \leq 350/ μ l	0,958	0,920 - 0,998	0,040
Aktuell Raucher \times erhöhter Blutdruck	0,272	0,112 - 0,659	0,004
BMI nicht 25 - <30 \times TDF aktuell	2,441	0,982 - 6,064	0,055
Konstante	0,004		

Tabelle 13: Reduziertes Modell unter Einschluss der Interaktionsterme

aOR: adjusted Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, CDC: Centers for Disease Control and Prevention, BMI: Body-Mass-Index, cART: Combination anti-Retroviral Therapy, TDF: Tenofovir

Für die anschauliche Darstellung dieser Zusammenhänge wurden die Interaktionsterme aufgelöst und die einzelnen Effekte mittels Contrast Estimates dargestellt:

Variable	aOR	95% CI	p-Wert
Alter			
Alter/Jahr bei CD4 \geq 350	1,067	1,042 - 1,093	<0,001
Alter 30 bei CD4 \geq 350	7,030	3,468 - 14,252	<0,001
Alter 30 bei CD4<350	1,812	0,647 - 5,078	0,258
Alter 60 bei CD4 \geq 350	49,421	12,025 - 203,121	<0,001
Alter 60 bei CD4<350	3,284	0,418 - 25,782	0,258
CD4-Zellzahl <350/ μ l			
bei Alter 30	4,289	1,934 - 9,512	<0,001
bei Alter 60	1,106	0,527 - 2,321	0,791
Erhöhter Blutdruck			
bei aktuell Nichtraucher	2,626	1,489 - 4,630	0,001
bei aktuell Raucher	0,706	0,353 - 1,409	0,323
Aktuell Raucher			
bei normwertigem Blutdruck	2,376	1,434 - 3,937	0,001
bei erhöhtem Blutdruck	0,638	0,309 - 1,321	0,226
BMI nicht 25 - <30			
ohne TDF	1,024	0,502 - 2,087	0,949
bei TDF	2,661	1,474 - 4,802	0,001
TDF aktuell			
bei BMI 25 - <30	0,908	0,420 - 1,966	0,807
bei BMI nicht 25 - <30	2,361	1,439 - 3,875	0,001
cART >10 Jahre	1,640	1,053 - 2,553	0,029
CDC-Stadium 2 oder 3	4,954	1,514 - 16,217	0,008
Konstante	0,004		

Tabelle 14: Reduziertes Modell mit Interaktionen, Darstellung der Contrast Estimates

aOR: adjusted Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, CDC: Centers for Disease Control and Prevention, BMI: Body-Mass-Index, cART: Combination anti-Retroviral Therapy, TDF: Tenofovir

Für das Alter bedeutet dies, dass Patienten mit einer CD4-Zellzahl \geq 350/ μ l pro Lebensjahr mit 1,067-fach höherer Wahrscheinlichkeit eine mittelgradige Proteinurie haben, Für einen 30jährigen ist um das 7-fache erhöht, beim 60jährigen sogar ums 49-fache. Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant. Auf der anderen Seite zeigt sich auch für 30- und 60jährige mit einer CD4-Zellzahl <350/ μ l mit zunehmendem Alter ein Anstieg der Wahrscheinlichkeit, dieser ist jedoch nicht signifikant.

Bezüglich der CD4-Zellzahl <350/ μ l wurde das aOR ebenfalls exemplarisch anhand eines 30- bzw. 60jährigen Patienten berechnet. Während eine derart erniedrigte CD4-Zellzahl beim 30jährigen hochsignifikant mit dem Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie korreliert, ergibt sich für 60jährige allenfalls eine nicht signifikante Tendenz.

Ein erhöhter Blutdruck zum Zeitpunkt des Ambulanzbesuchs ist v.a. bei Nichtrauchern mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit assoziiert, bei Rauchern findet sich dieser Zusammenhang nicht. Umgekehrt stellt Rauchen insbesondere bei Patienten mit normwertigem Blutdruck einen signifikanten Risikofaktor für eine mittelgradige Proteinurie dar, bei Hypertonie-Patienten hat es keinen signifikanten zusätzlichen Einfluss.

Ein BMI außerhalb des Bereichs von 25 - <30 stellt bei Patienten unter Tenofovir-Therapie einen Risikofaktor dar, ohne Tenofovir jedoch nicht. Ebenso findet sich für Tenofovir nur bei Patienten mit einem BMI außerhalb von 25 - <30 ein signifikanter Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie, für den BMI-Bereich 25 - <30 findet sich dieser Zusammenhang nicht.

Für die Variablen „cART >10 Jahre“ sowie „CDC-Stadium 2 oder 3“ ergab sich kein Hinweis auf Interaktionen, sie verbleiben unverändert in der Regressionsgleichung.

Zur besseren Verständlichkeit dieser komplexen Ergebnisse wurde für Tabelle 14 die kontinuierliche Variable „Alter in Jahren“ durch die dichotome Variable „Alter ≥ 45 Jahre“ ersetzt. Der Cut-Off wurde bei 45 Jahren gewählt, da sich hier der Altersmedian des Patientenkollektivs befindet. Eine exemplarische Darstellung des Effekts auf verschiedene Altersstufen war somit nicht mehr notwendig, sämtliche nun im Modell befindlichen Variablen sind dichotom. Die detaillierten Ergebnisse dieser alternativen Betrachtung finden sich in nachfolgender Tabelle:

Variable	aOR	95% CI	p-Wert
Alter ≥ 45 Jahre			
bei CD4-Zellzahl $\geq 350/\mu\text{l}$	2,685	1,667 - 4,325	<,0001
bei CD4-Zellzahl $< 350/\mu\text{l}$	1,296	0,604 - 2,781	0,505
CD4-Zellzahl $< 350/\mu\text{l}$			
bei Alter < 45 Jahre	3,143	1,655 - 5,967	0,001
bei Alter ≥ 45 Jahre	1,517	0,810 - 2,841	0,193
Erhöhter Blutdruck			
bei akt. Nichtraucher	2,771	1,596 - 4,810	<,0001
bei akt. Raucher	0,728	0,366 - 1,447	0,365
Akt. Raucher			
bei normwertigem Blutdruck	2,221	1,356 - 3,635	0,002
bei erhöhtem Blutdruck	0,583	0,285 - 1,196	0,141
BMI nicht 25 - < 30			
ohne TDF	1,083	0,538 - 2,179	0,823
bei TDF	2,581	1,445 - 4,612	0,001
TDF aktuell			
bei BMI 25 - < 30	0,863	0,403 - 1,848	0,705
bei BMI nicht 25 - < 30	2,057	1,273 - 3,324	0,003
cART $> 10\text{J.}$	1,900	1,231 - 2,933	0,004
CDC-Stadium 2 oder 3	4,966	1,553 - 15,887	0,007
Konstante	0,046		<,0001

Tabelle 15: Reduziertes Modell mit Interaktionen, Darstellung der Contrast Estimates. Alter dichotom dargestellt. aOR: adjusted Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, CDC: Centers for Disease Control and Prevention, BMI: Body-Mass-Index, cART: Combination anti-retroviral therapy, TDF: Tenofovir

Ein hohes Alter (≥ 45 Jahre) ist in dieser Betrachtung beim Vorliegen einer CD4-Zellzahl $\geq 350/\mu\text{l}$ signifikant mit gehäuftem Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie assoziiert, bei niedrigeren CD4-Zellzahlen findet sich nur einer Tendenz in diese Richtung. Umgekehrt stellt eine CD4-Zellzahl $< 350/\mu\text{l}$ bei jüngeren Patienten < 45 Jahre einen signifikanten Risikofaktor dar, ältere Patienten zeigen keinen signifikanten Zusammenhang. Für alle weiteren Interaktionen ergeben sich im Vergleich zur kontinuierlichen Darstellung des Alters erwartungsgemäß nur minimale Abweichungen.

Bezüglich der signifikanten Interaktion zwischen Alter und CD4-Zellzahl weisen die Ergebnisse beider Betrachtungsweisen grundsätzlich in dieselbe Richtung: Eine niedrige CD4-Zellzahl stellt vor allem bei jungen Patienten einen Risikofaktor für mittelgradige Proteinurie dar, mit zunehmendem Alter nimmt dieser Effekt ab. Höheres Alter wiederum ist vor allem bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl $\geq 350/\mu\text{l}$ signifikant mit Proteinurie assoziiert, bei geringeren CD4-Zellzahlen zeigt sich keine statistische Signifikanz.

4. Diskussion

In den vergangenen Jahren rückten die „klassischen“ mit HIV-Infektionen assoziierten bzw. AIDS-definierenden Komorbiditäten wie z.B. das Kaposi-Sarkom in den entwickelten Ländern allmählich in den Hintergrund, auch aufgrund der pharmakologischen Fortschritte im Bereich der cART sowie der guten Versorgung der Patienten. Neben der Renaissance „alter“, bereits besiegt geglaubter Infektionen wie Tuberkulose [116-118] richtet sich der Fokus nun vor allem auf chronische Komorbiditäten kardiovaskulärer, metabolischer und renaler Genese [98, 119, 120]. Speziell im Hinblick auf die renale Mitbeteiligung HIV-positiver Patienten kam es seit Einführung der cART zu dramatischen Veränderungen: Die zunächst vorherrschende Art der Nierenmitbeteiligung in Form der HIV-assoziierten Nephropathie trat mit Beginn der cART-Ära in den Hintergrund, um von chronischen nephrologischen Krankheitsbildern abgelöst zu werden [121]. Einen möglichen frühen Marker für eine renale Mitbeteiligung könnte die mittelgradige Proteinurie darstellen.

4.1 Hohe Prävalenz der mittelgradigen Proteinurie

Augenfälligstes Ergebnis im betrachteten Patientenkollektiv ist die hohe Prävalenz der mittelgradigen Proteinurie. Insgesamt boten von den 517 eingangs betrachteten HIV-Patienten der Infektionsambulanz 275 (53,2%) eine mittelgradige Proteinurie (100-500mg/g Kreatinin) im Rahmen ihrer Routineuntersuchung, während nur 27 (5,2%) eine ausgeprägte Proteinurie mit >500mg Eiweiß/g Kreatinin aufwiesen. Damit ließ sich bei über der Hälfte der beobachteten Patienten eine auffällig erhöhte Eiweißausscheidung nachweisen. Eine hohe Prävalenz der mittelgradigen Proteinurie bei HIV-Positiven, auch im Vergleich zur Normalbevölkerung, findet sich auch in anderen Studien:

So zeigten Gupta et al., dass in den USA bis zu 30% der HIV-Infizierten eine abnormale Nierenfunktion aufweisen [100]; circa 10% der HIV-Positiven erfüllen sogar die Kriterien einer CKD [122]. Dies wurde im Rahmen der REACH-Studie betrachtet, wobei sich eine Proteinurie-Prävalenz der beobachteten HIV-positiven Patienten von 19,1% zeigte, die damit im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ca. das Doppelte erhöht war [123] – für die HIV-negative US-Bevölkerung finden sich in der Literatur Werte von 6-10%. Allerdings war der Cut-Off für Proteinurie in diesem Fall mit ≥ 200 mg Protein/g Kreatinin gewählt worden. Andere Studien fanden je nach Autor eine Proteinurie-Prävalenz von 17% bis 45% [124, 125], wobei als Proteinurie auch hier Werte ≥ 200 mg Protein/g Kreatinin gewertet wurden.

Neben diesen im amerikanischen Raum angesiedelten Studien sollen ebenfalls europäische Studien betrachtet werden. Eine am Universitätsklinikum Köln durchgeführte Studie wies eine Prävalenz der mittelgradigen Proteinurie von 55% unter den beobachteten HIV-positiven Patienten nach, wobei der Cut-Off hier bei >70 mg Protein/g Kreatinin lag [126], während die

Prävalenz in einer großen französischen Studie bei 18,2% lag. Als Cut-Off wurde hier jedoch analog zu den oben erwähnten amerikanischen Studien ≥ 200 mg Protein/g Kreatinin gewählt [127].

4.2 Ergebnisse der multivariaten Analyse

Ebenso wie für die soeben erläuterte hohe Prävalenz der mittelgradigen Proteinurie bieten sich für die im Rahmen dieser Arbeit identifizierten Variablen, die eine signifikante Assoziation zum Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie hatten, vielfältige Ansatzpunkte für weitere Studien. In der multivariaten Regression fand sich dieser Zusammenhang sowohl im Best-Subsets-Modell als auch nach manueller Reduktion für das Alter der Patienten, eine aktuelle CD4-Zellzahl $< 350/\mu\text{l}$, eine HIV-Erkrankung im CDC-Stadium 2 oder 3, einen erhöhten mittleren Blutdruck zum Zeitpunkt des Ambulanzbesuchs, aktuellen Nikotinabusus, einen BMI < 25 bzw. ≥ 30 , die Einnahme von cART für ≥ 10 Jahre sowie die aktuelle Einnahme von Tenofovir. Diese Ergebnisse sollen nun vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage im Kontext bereits durchgeführter Untersuchungen betrachtet und diskutiert werden.

4.2.1 Tenofovir

Im Rahmen dieser Studie bot sich eine signifikante Assoziation zwischen Tenofovir-Einnahme der Patienten und dem vermehrten Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie. Die nephrotoxische Wirkung von Tenofovir wurde bereits von vielen Autoren in Fallberichten aus der frühen cART-Ära, Fall-Kontroll-Studien und Beobachtungskohorten beschrieben. Typischerweise kommt es zu einer Schädigung der proximalen Tubuli, was neben einer nicht-Albumin-dominierten Proteinurie vor allem zu einer Phosphaturie führt, die beinahe pathognomonisch für eine Schädigung des proximalen Anteils des Tubulussystems ist. Ebenso interessant für die Interpretation der Ergebnisse und mögliche Konsequenzen ist die bekannte Tatsache, dass Tenofovir in der antiretroviralen Therapie weit verbreitet ist – auch im hier beobachteten Kollektiv nahmen 297 Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung Tenofovir ein, entsprechend 67,1% aller Patienten unter cART.

Der primäre Schädigungsmechanismus von Tenofovir beruht am ehesten auf der Akkumulation des Wirkstoffs in den proximalen Nierentubuli, was zu Schädigung und Verminderung der dortigen Mitochondrien führt [128]. Diese Theorie wird durch die Beobachtung gestützt, dass die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir und dem in erster Linie als Urikosurikum verwendeten Probenecid die Aufnahme von Tenofovir in die Zellen des proximalen Tubulus und in der Folge potentielle nephrotoxische Effekte vermindert [129]. Die meisten Fallberichte von Tenofovir-induzierter Nierenschädigung beschreiben die teilweise oder volle Ausprägung eines Fanconi-Syndroms, charakterisiert durch Proteinurie, Hyperphosphaturie und normoglykämische Glukosurie [130, 131]. In anderen Fällen äußert sich die Nephrotoxizität

durch akute Tubulusnekrose [132], welche durch konsekutive tubulo-interstitielle Narbenbildung die bisweilen beobachtete fehlende Reversibilität der Nierenschädigung erklären könnte [133].

Die EuroSIDA-Studie beschrieb die Assoziation zwischen Tenofovir-Einnahme und der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz [134], was sich in einer weiteren Studie der Veterans Health Administration bestätigte. Insbesondere diese von Scherzer et al. publizierte Studie verdient Beachtung. Hier wurden drei verschiedene Formen einer Nierenfunktionseinschränkung betrachtet: Eine Proteinurie, entsprechend zwei aufeinander folgenden Urin-Stix-Ergebnissen $\geq 30\text{mg/dL}$, eine rasche Abnahme der Nierenfunktion, entsprechend einem Abfall $\geq 3\text{ml/min/1.73m}^2$ pro Jahr und chronische Niereninsuffizienz, entsprechend einer $\text{eGFR} < 60\text{ml/min/1.73m}^2$. Für Tenofovir ergab sich eine signifikante Assoziation für sämtliche Ausformungen einer Nierenpathologie, wobei jedes Jahr unter Tenofovir-Therapie die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens erhöhte. Der stärkste und signifikanteste Zusammenhang fand sich für die Proteinurie, bereits existierende renale Risikofaktoren schienen keinen zusätzlichen negativen Effekt auf die Nierenfunktion zu haben [135].

In der D:A:D-Studie – eine 1999 gestartete prospektive Kohortenstudie mit fast 50000 HIV-positiven Patienten in Europa, den USA und Australien – wurde eingehend die Nierenfunktion anfangs nierengesunder HIV-positiver Patienten betrachtet, auch hier stand die eGFR nach Cockcroft-Gault im Zentrum der Betrachtung, Proteinurie-Daten wurden nicht erhoben. In dieser Studie zeigte sich zum einen ein unabhängiger Effekt auf die Nierenfunktion von Tenofovir. Als zusätzliche Erkenntnis hinsichtlich Tenofovir ergab sich in dieser Studie eine mögliche Verbesserung der Nierenfunktion nach Beendigung der Tenofovirgabe [136].

Im Gegensatz zur Studie der Veterans Health Administration wurde in D:A:D- und EuroSIDA-Studie keine quantitative Eiweißausscheidung im Urin als Korrelat der Nierenschädigung untersucht, sondern eine signifikante Verminderung der eGFR . Positiv hervorzuheben an diesen beiden Studien ist jedoch ihr prospektiver Ansatz, in dem die GFR zu Beginn und im eine mögliche Verschlechterung im Verlauf beobachtet wurden. Die Berechnung der GFR mittels MDRD [137] wird gemeinhin als genauer und weniger fehlerbehaftet als nach Cockcroft-Gault angesehen, allerdings werden mittlerweile auch neue Ansätze wie die CKD-EPI-Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration verfolgt [138]. Da in diesen Berechnungen wie oben erwähnt andere Marker der Nierenschädigung wie z.B. die Proteinmessung im Urin fehlen, ist das nephrotoxische Potential speziell von Tenofovir möglicherweise unterschätzt, da hier die Schädigung v.a. im proximalen Tubulus stattfindet, was sich durch vermehrte Proteinausscheidung bzw. eine Änderung des Albumin-Protein-Ratios äußert. Ebenso ist zu

beachten, dass tubuläre Schäden bereits ohne Änderung der eGFR auftreten können, wie auch Verminderungen der GFR ohne tubuläre Schädigung andere Ursachen haben kann [139].

Für Amprenavir und Didanosin ist bei gemeinsamer Gabe mit Tenofovir ebenfalls eine abnehmende Nierenfunktion beschrieben, auch hier jedoch als Abnahme der eGFR; auf eine mögliche Proteinurie wird in der Studie nicht eingegangen [140].

Viele Daten zur nephrotoxischen Wirkung von Tenofovir wurden in der Frühphase kurz nach der Markteinführung erhoben; in dieser Zeit wurde Tenofovir vor allem bei Patienten mit schwieriger Resistenzsituation verwendet. Neuere Studien wie die D:A:D-Studie betrachten nun auch Patienten mit früherer Tenofovir-Exposition im Krankheitsverlauf.

Neben Tenofovir werden z.B. in der D:A:D-Studie Lopinavir und Atazanavir als potentiell nephrotoxisch beschrieben; letzteres wird im Laufe dieser Dissertation ebenfalls noch erörtert werden. Interessanterweise wird eine stärkere Einschränkung der Nierenfunktion in der D:A:D-Studie nur für Ritonavir-geboostertes Lopinavir beschrieben, während sich im Rahmen dieser Dissertation kein signifikanter Zusammenhang zwischen mittelgradiger Proteinurie und Lopinavir-Einnahme ergab. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch die Untersuchung der EuroSIDA-Kohorte, wobei der beschriebene Effekt hier für Atazanavir und Tenofovir stärker war als für Lopinavir.

In manchen Studien zeigt sich allerdings keine signifikante Assoziation zwischen Tenofovir und dem vermehrten Auftreten einer Nierenschädigung: Zum einen wird dies bei der Verwendung von Tenofovir in der Präexpositionsprophylaxe beschrieben [141], zum anderen findet sich in Studien von Gallant bzw. Arribas über einen Beobachtungszeitraum von jeweils drei Jahren kein klinisch relevanter Unterschied in der Abnahme der Nierenfunktion oder relevante nierenspezifische Komorbiditäten. Gallant et al. verglichen dabei Stavudin mit Tenofovir, welche bei allen Patienten mit Lamivudin/Efavirenz kombiniert wurden [142], Arribas et al. dagegen Tenofovir/Emtricitabin mit Zidovudin/Lamivudin, jeweils kombiniert mit Efavirenz [143].

Eine mögliche Erklärung dafür ist der in diesen Studien beobachtete positive Effekt einer Tenofovir-beinhaltenen Therapie auf CD4-Zellzahl und Lipidprofil, deren nephroprotektive Wirkung den möglichen nephrotoxischen Effekt von Tenofovir überwiegt. Zum anderen ist der begrenzte Beobachtungszeitraum von drei Jahren zu bedenken, in dem durch Tenofovir ausgelöste Effekte auf die Niere eventuell noch nicht zu Tage treten. Ein Indiz dafür ist, dass Tenofovir in der D:A:D-Studie häufiger als alle anderen antiretroviralen Medikamente im Zuge einer abnehmenden Nierenfunktion beendet wird, teilweise auch aufgrund des zunehmend verbreiteten Bewusstseins der Problematik unter den behandelnden Ärzten. Eine Erholung der

Nierenfunktion nach Beendigung der Tenofovirgabe konnte in der D:A:D-Studie nicht suffizient beurteilt werden, so dass dieses Themenfeld weiter intensiver Forschung bedarf.

Ob es hier zu einer dauerhaften Erholung der Nierenfunktion oder nur zu einem Stopp in der Verschlechterung kam, kann anhand der vorliegenden Studiendaten aktuell nicht bestimmt werden. Umso wichtiger erscheint daher ein regelmäßiges Monitoring inklusive einer Proteinbestimmung aus dem Urin, um mögliche Nephrotoxizität frühzeitig erkennen und adäquat darauf reagieren zu können. Noch bedeutender ist dies, falls es sich tatsächlich um irreversible Nierenschädigungen handeln sollte.

Insgesamt muss das nephrotoxische Potential von Tenofovir sorgfältig gegen die Therapieerfolge abgewogen werden und eine Balance zwischen Wirksamkeit und wahrscheinlichen unerwünschten Nebenwirkungen gefunden werden. Da Tenofovir vor allem im Bereich der proximalen Tubuli schädigend wirkt, sollte zur Eingrenzung des Schädigungsorts in zukünftigen Studien neben einer quantitativen Gesamtproteinbestimmung im Urin auch eine Quantifizierung der Albuminurie sowie deren Verhältnis erfolgen; eine Bestimmung der renalen Phosphatausscheidung ist ebenfalls wünschenswert. Der Zusammenhang zwischen einer Tenofovir-typischen Schädigung der proximalen Tubuli und Phosphaturie wurde bereits erläutert.

4.2.2 Höheres Patientenalter

Im Patientenkollektiv der Infektionsambulanz der LMU München zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen zunehmendem Patientenalter und einer erhöhten Prävalenz der mittelgradigen Proteinurie. Dies tritt sowohl beim Vergleich einzelner Altersgruppen untereinander als auch bei linearer Betrachtung von Alter als kontinuierlicher Variable hervor. Neben der univariaten Analyse bestätigte sich dies auch in verschiedenen multivariaten Regressionsmodellen.

Diese Erkenntnis hat naturgemäß keine direkten therapeutischen Konsequenzen; umso wichtiger ist daher eine korrekte Einschätzung der Größe des betroffenen Patientenkollektivs, die Identifizierung alterstypischer Risikofaktoren sowie der besonderen Lebensumstände älterer Menschen. Dies soll im Folgenden betrachtet werden.

Der Altersmedian der 490 hier untersuchten Patienten liegt bei 45 Jahren, das arithmetische Mittel bei 46,2 Jahren und damit nahe an den Werten, die die Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland aufweisen [144]. Ursächlich dafür ist vor allem die zunehmende Lebenserwartung HIV-Infizierter. Eine groß angelegte Studie der Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration wies eine deutliche Zunahme der Lebenserwartung HIV-Positiver in Ländern mit

guter medizinischer Versorgung nach [45]. Dadurch nimmt einerseits der Anteil mit HIV lebender Menschen an der Gesamtbevölkerung zu, andererseits steigt der Anteil älterer HIV-Patienten innerhalb der Gruppe der HIV-Positiven. HIV ist somit keine Krankheit einer jungen Risikopopulation mehr, sondern eine gesamtgesellschaftliche Herausforderung.

Die genaue Betrachtung der Situation älterer Patienten ist vor allem aufgrund ihres stetig steigenden Anteils an der Gruppe der HIV-Positiven wichtig: So stieg beispielsweise in den USA der Anteil der ≥ 45 -jährigen an der HIV-positiven Bevölkerung beispielsweise von 28% im Jahr 2000 über 35% und 38% in den Jahren 2003 bzw. 2006 an bis auf 39% im Jahr 2009 an, um seitdem konstant zu bleiben [30, 107, 145, 146]. Nach Greene et al. wird die Gruppe der Über-50-Jährigen im Jahr 2015 mehr als die Hälfte aller HIV-Positiven in den USA ausmachen [147]. Bei erleichtertem Zugang zu cART sowie fortgesetztem Hochrisikoverhalten besteht die Möglichkeit einer weiteren Zunahme in dieser Altersklasse.

Ältere HIV-Patienten sind bislang als Risikogruppe unterschätzt, in erster Linie aufgrund der verbreiteten Annahme sexueller Inaktivität im Alter sowie geringerem Drogenkonsum in dieser Altersgruppe. Aus diesem Grund zielen Präventions- und Informationsprogramme bislang hauptsächlich auf jüngere Personen als Zielgruppe ab. Routinemäßiges HIV-Screening findet für ältere Patienten ebenfalls seltener statt, so dass nicht nur die Prävalenz von HIV in dieser Gruppe unterschätzt wird [148, 149], sondern die Erstdiagnose HIV bei einem Großteil der älteren Patienten auch erst im Krankenhaus gestellt wird [150]. Somit ist die Erkrankung meist bereits fortgeschritten, wobei die späte Erstdiagnose häufig mit einem schwereren bzw. komplikationsbehafteteren Krankheitsverlauf assoziiert ist und zu vermehrter Komorbidität bzw. Mortalität führen kann [151]. Erschwerend für eine korrekte Diagnose wirkt sich zudem das ähnliche klinische Bild typischer HIV-Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Neuropathie oder Gedächtnisstörungen zu im Alter vermehrt auftretenden Erkrankungen malignen Tumoren, chronischen Entzündungen und neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Depression aus [148]. Sollten diese Screening-Maßnahmen für die ältere Bevölkerung implementiert werden, wird dies zu einer deutlichen Zunahme des Anteils älterer Patienten an der Gesamtzahl der HIV-Positiven führen.

Schließlich sollen mögliche Wechselwirkungen zwischen HIV und zunehmendem Alter betrachtet werden. So wurde beispielsweise von verschiedenen Autoren der langfristige Effekt der HIV-Infektion selbst sowie von langjähriger Einnahme antiretroviraler Medikamente untersucht. Zudem können einige Kernaspekte des Alterns, wie psychiatrische Erkrankungen, neurokognitive Einschränkungen sowie metabolische und hormonelle Störungen durch die chronische Exposition zu HIV bzw. cART beeinflusst werden [152]. Ebenfalls zu beachten sind

Wechselwirkungen zwischen bestehenden chronischen Erkrankungen und HIV sowie cART und nicht-HIV-spezifischer Komedikation, welche in zunehmendem Alter stetig zunehmen. Nicht zu vernachlässigen sind außerdem Complianceprobleme vor dem Hintergrund der zusätzlich zur bereits bestehenden Medikation täglich notwendigen Einnahme der antiretroviralen Therapie. Die bewusste Beschäftigung mit diesen altersgruppenspezifischen Herausforderungen bietet einen weiteren Ansatzpunkt zur Verbesserung der Situation alter HIV-Patienten.

In der Zusammenschau wird klar, dass aufgrund des weiter zunehmenden Alters der HIV-positiven Bevölkerung ein besseres Verständnis für die Zusammenhänge zwischen höherem Alter und der HIV-Infektion für die Zukunft unabdingbar ist. Dies gilt auch und gerade im Hinblick auf die Nierenfunktion und eine mögliche Schädigung.

4.2.3 Erhöhter Blutdruck

Die in dieser Dissertation betrachteten Patienten zeigten bei erhöhten mittleren Blutdruckwerten im Rahmen der routinemäßigen Blutdruckmessung in der Infektionsambulanz ein signifikant vermehrtes Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie.

Zahlreiche Studien zeigten bereits die Assoziation zwischen einer arteriellen Hypertonie und einer Nierenschädigung, diese vor allem in der HIV-negativen Bevölkerung gewonnen Erkenntnisse gelten auch für HIV-positive Patienten [153].

Da es sich bei arterieller Hypertonie um einen beeinflussbaren Risikofaktor im Hinblick auf die mittelgradige Proteinurie handelt, ist rechtzeitiges Erkennen und in der Folge eine adäquate Blutdruckeinstellung insbesondere für gefährdete Patienten wichtig, um relevante Nierenschädigungen im Verlauf zu vermeiden. Zusätzlich zu den 3-monatlichen Routinemessungen in der Ambulanz sind bei Verdacht auf arterielle Hypertonie Selbstmessungen durch die Patienten oder ambulant durchzuführende Langzeit-Blutdruckmessungen zu diskutieren, um betroffene Patienten frühzeitig zu erkennen und der geeigneten Therapie zuzuführen; als nephroprotektive antihypertensive Wirkstoffklassen empfiehlt die European Society of Hypertension ACE-Hemmer, AT1-Blocker und Renin-Antagonisten, zusätzlich sollte eine Blutdruck von <130/80 mmHg angestrebt werden [154].

In der LIFE- sowie der RENAAL-Studie zeigte sich bei adäquater Senkung des Blutdrucks eine Abnahme der Albuminurie mit konsekutivem Rückgang kardiovaskulärer Komplikationen [155, 156]. Eine gute Blutdruckeinstellung hat damit nicht nur einen nephroprotektiven Effekt, die Patienten profitieren darüber hinaus. Die pathophysiologische Erklärung für die beobachteten Effekte beruht auf durch arterielle Hypertension bedingten Umbauprozessen in den Glomerula, die zu erhöhter Permeabilität führen. Schmieder et al. zeigten, dass diese Störung der

Permeabilität sich nicht auf renale Gefäße beschränkt, sondern im gesamten Gefäßsystem auftreten kann. Hiermit erklärt sich die Rolle der Albuminurie als Prädiktor nicht nur hinsichtlich renaler Komplikationen, sondern auch bei kardiovaskulären Komorbiditäten [157].

Für HIV-positive Patienten gilt es somit vor dem Hintergrund ihres populationsspezifisch erhöhten metabolischen, kardiovaskulären und renalen Risikos mehr noch als für die HIV-negative Bevölkerung, die durch adäquate Blutdruckeinstellung mögliche Senkung des Risikos renaler und kardiovaskulärer Komplikationen zu nutzen.

4.2.4 BMI als Risikofaktor

Auffällig und in der vorliegenden Literatur bislang nicht beschrieben ist der hier gefundene Zusammenhang zwischen mittelgradiger Proteinurie und einem BMI <25 bzw. ≥ 30 . Anders formuliert weist dies auf einen protektiven Effekt von leichtem Übergewicht bei HIV-positiven Patienten hin, wie er sich auch in der univariaten Analyse zeigte. Normalgewichtige Patienten (entsprechend einem BMI im Bereich 18,5-25) wiesen in der univariaten Analyse hingegen ein erhöhtes Risiko auf, während Untergewicht (BMI $<18,5$) und Adipositas (BMI >30) keinen signifikanten Zusammenhang zeigten. In diesen beiden Fällen ist dies am ehesten durch die geringe Fallzahl in beiden Gruppen erklärt (n=13 bzw. n=43).

In der Folge sollen daher bereits in der Literatur beschriebene Zusammenhänge zwischen Über- bzw. Untergewicht und einem erhöhten Auftreten von Proteinurie oder anderen Markern einer Nierenschädigung beschrieben und bewertet werden.

Zunächst wird die aktuelle Studienlage hinsichtlich eines erhöhten Körpergewichts betrachtet: Hadigan et al. beschreiben bei HIV-positiven Patienten den signifikanten Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und einer Mikroalbuminurie [158], was für ein erhöhtes Risiko für besonders Übergewichtige spricht. Allerdings kann dieser Effekt auch durch im Rahmen des metabolischen Syndroms auftretende Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie und arterielle Hypertonie verfälscht sein, die ihrerseits eine Nierenschädigung mit konsekutiver Albuminurie induzieren können. Die Proteinurie wurde in dieser Studie nicht gesondert betrachtet, weitere Studien zu diesem Themenkomplex existieren bis dato noch nicht.

Die Konsequenz aus diesen Ergebnissen besteht darin, für die Gruppe der übergewichtigen HIV-Positiven die langfristigen metabolischen Effekte der cART zu beobachten und zu verstehen sowie eine cART mit größtmöglicher virologischer Effektivität, aber geringen metabolischen Nebenwirkungen und guter Verträglichkeit zu wählen. Vor allem sollten traditionellen Risikofaktoren wie Übergewicht und Nikotinabusus durch Verhaltensänderungen minimiert werden, bereits eingetretene Konsequenzen wie Hyperlipidämie und gestörte Glukosetoleranz

sollten frühzeitig medikamentös behandelt werden [159]. Bolignano und Navaneethan betrachteten dazu in Metaanalysen den nephroprotektiven Effekt einer Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten: Hier zeigte sich ein positiver Effekt jeglicher Formen der Gewichtsreduktion (chirurgisch, medikamentös und diätetisch) auf die Nierenfunktion, ausgedrückt durch normalisierte GFR sowie Reduktion von Protein- und Albuminurie [160, 161]. Die Gruppe der HIV-positiven Patienten mit metabolischem Syndrom verdient erhöhte Aufmerksamkeit, da sie zusätzlich HIV- und cART-spezifischen Risikofaktoren ausgesetzt sind, wie einer chronischen Entzündungsreaktion und Aktivierung des Immunsystems auf der einen Seite sowie cART-typischen Nebenwirkungen wie Lipodystrophie und Hyperlipidämie auf der anderen Seite.

Hinsichtlich der Assoziation von niedrigem BMI und vermehrtem Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie präsentieren Gervasoni et al. eine interessante Studie: Dort wurde der Tenofovir-Plasmaspiegel initial nierengesunder Patienten sowie Tenofovir-typische Nebenwirkungen wie Auftreten einer Proteinurie oder Abnahme der Nierenfunktion beobachtet. Hier zeigte sich für Frauen <50 kg ein signifikant erhöhtes Risiko erhöhter Tenofovir-Plasmaspiegel sowie vermehrtes Auftreten damit assoziierter nierenspezifischer Nebenwirkungen [162]. Eine Berechnung des BMI fand nicht statt. Eine von der Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine durchgeführte Studie fand für Patienten beider Geschlechter für einen BMI <22 ein erhöhtes Risiko für eine Abnahme der Nierenfunktion, hier repräsentiert durch eine Abnahme der Kreatinin-Clearance [163]. Kiser et al. konzentrierten sich im Rahmen einer Studie des Adolescent Trials Network for HIV/AIDS Interventions auf die Pharmakokinetik von Atazanavir/Ritonavir und Tenofovir bei jungen HIV-Patienten. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen zunehmender Clearance der antiretroviralen Medikation und höherem Körpergewicht [164]. Eine japanische Studie fand eine signifikante Assoziation zwischen geringem Körpergewicht bzw. BMI und dem vermehrten Auftreten einer Verschlechterung der Nierenfunktion, entsprechend einer >25%igen Abnahme der GFR, unter Therapiebeginn mit Tenofovir [165].

Diese Studien weisen in die Richtung, dass nicht ein geringes Körpergewicht an sich Risikofaktor für eine Abnahme der Nierenfunktion ist. Vielmehr könnten Patienten mit niedrigem BMI durch überhöhte Plasmaspiegel der antiretroviralen Medikation, insbesondere Tenofovir, Schaden hinsichtlich ihrer Nierenfunktion nehmen. Ein anderer Ansatzpunkt für den gefundenen Zusammenhang ergibt sich bei Betrachtung möglicher Ursachen eines zu niedrigen BMIs: So kann z.B. eine fortgeschrittene HIV-Erkrankung mit schlechtem Immunstatus zu Wasting führen. In diesem Fall ist die Grunderkrankung ursächlich für die Abnahme der Nierenfunktion, der Gewichtsverlust lediglich Ausdruck der zugrundeliegenden Erkrankung.

Möglicherweise stellt ein BMI im Bereich 25-30 den Bereich dar, in dem sich die negativen Effekte von Über- und Untergewicht auf die Nierenfunktion optimal ausgleichen. Der „protektive“ Effekt leichtgradigen Übergewichts beschränkt sich dabei nicht auf die Nierenfunktion: Der gesundheitsschädliche Effekt von Untergewicht mit einem BMI <18,5 bzw. Adipositas mit einem BMI ≥ 30 schlägt sich auch in großen Studien nieder, die eine verringerte Lebenserwartung für diese Gruppen zeigen [166]. Einige Studien finden sogar einen möglichen positiven Einfluss leichtgradigen Übergewichts (BMI 25- <30) auf die Lebenserwartung [167].

4.2.5 Dauer der antiretroviralen Medikation

Im multivariaten Modell findet sich für eine antiretrovirale Therapie von mindestens 10 Jahren Dauer ebenfalls ein Zusammenhang zur mittelgradigen Proteinurie. Ein Erklärungsansatz dafür ist das nephrotoxische Potential verschiedener antiretroviraler Medikamente wie Tenofovir, Atazanavir oder Lopinavir und ein möglicher kumulativer Effekt bei längerer Einnahme. Dieser Zusammenhang ist in der Literatur jedoch bislang nicht eindeutig beschrieben, wenige Studien befassen sich mit dem Thema und die Ergebnisse sind widersprüchlich. Auf der einen Seite zeigte z.B. die im Rahmen der BASIC Study Group beobachtete längere Einnahme bestimmter antiretroviraler Wirkstoffe wie z.B. Saquinavir, Atazanavir und Tenofovir/Emtricitabin keinen zunehmend schädigenden Effekt auf die Nierenfunktion bei längerer Einnahmedauer [168]. Ebenso zeigt sich sogar ein verringertes Risiko für Nierenschädigungen bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie im Vergleich zu Therapienaiven [169].

Andererseits finden sich auch Studien, die Gegenteiliges belegen: Eine italienische Fall-Kontroll-Studie zeigte eine Abnahme der Nierenfunktion und vermehrte Proteinurie bei längerer Therapiedauer. Leider erfolgten zur Einordnung der Nierenschädigung neben der Berechnung der GFR nur qualitative Proteinurie-Bestimmungen [170]. In anderen Studien findet sich zumindest für Tenofovir bei Patienten mit perinataler Infektion ein mit längerer Therapiedauer zunehmendes Risiko für eine Nierenschädigung, abgebildet durch eine Proteinurie ≥ 200 mg/g Kreatinin oder eine GFR <60 ml/min [171].

Zusammenfassend ist es schwierig, aus dem Zusammenhang zwischen längerer Therapiedauer und vermehrtem Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie konkrete Empfehlungen abzuleiten. Dies rührt zum einen daher, dass in die Variable „Therapiedauer“ verschiedene Therapieregimes über verschieden lange Zeiträume einfließen. So könnten sich auch die in der Literatur gefundenen und oben beschriebenen gegensätzlichen Effekte – kein Zusammenhang zur Proteinurie bei Betrachtung einzelner antiretroviraler Medikamente vs. Hinweise auf Assoziation zur Proteinurie bei Untersuchung der kumulativen Therapiedauer – erklären. Zur genaueren Einordnung ist für künftige Studien neben der hier erfolgten Bestimmung der

Gesamt-Therapiedauer daher eine Betrachtung der einzelnen Medikamente sowie des jeweiligen Zeitraums der Therapie wünschenswert. Desweiteren ist die Therapiedauer eine komplexe Variable, da in die Entscheidung zu Zeitpunkt des Therapiestarts und Wahl des geeigneten Regimes verschiedenste Faktoren einfließen: Interindividuell unterschiedliche Faktoren wie CD4-Zellzahl, mögliche HIV-assoziierte Erkrankungen und vorbestehende Komorbiditäten beeinflussen diese Entscheidung und können ihrerseits mit dem Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie korrelieren.

Als Konsequenz aus dem hier gefundenen Ergebnis sollte die Indikation zum Therapiebeginn bei HIV-Patienten mit erhöhtem Risiko einer Nierenbeteiligung nach besonderer Abwägung von Für und Wider gestellt werden. Zusätzlich sollten Patienten nach langjähriger cART engmaschig hinsichtlich ihrer Nierenfunktion kontrolliert werden.

4.2.6 Auswirkungen der CD4-Zellzahl

Sowohl eine aktuelle CD4-Zellzahl $<350/\mu\text{l}$ wie auch ein CDC-Stadium 2 oder 3 sind bei den hier beobachteten Patienten mit einem signifikant häufigeren Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie assoziiert. Die CD4-Zellzahl zum Untersuchungszeitpunkt beschreibt dabei den aktuellen Immunstatus der Patienten, während sich das CDC-Stadium auch auf die Vergangenheit bezieht und Informationen zum im Verlauf schlechtesten Immunstatus liefert. Eine Assoziation zwischen Albuminurie und niedriger CD4-Zellzahl wurde bereits in früheren Studien beschrieben. Interessanterweise wiesen Szczech et al. analog zur hier durchgeführten Untersuchung diese Assoziation sowohl für die aktuelle CD4-Zellzahl als auch für einen niedrigen CD4-Nadir nach [172], in dieser Studie abgebildet durch ein höheres CDC-Stadium. Dies weist darauf hin, dass ein reduzierter Immunstatus, sowohl zum Untersuchungszeitpunkt als auch in der Vergangenheit, zu einer eingeschränkten Nierenfunktion führen kann. Zumindest bedenkenswert ist in diesem Zusammenhang auch eine mögliche direkte Schädigung der Nierenparenchymzellen durch das HI-Virus, ähnlich dem Pathomechanismus der HIVAN. Bei reduzierter CD4-Zellzahl wird das Virus eventuell nicht suffizient supprimiert. Eine weitere Erklärung für die Assoziation zwischen reduziertem Immunstatus und Nierenschädigung liegt im erhöhten Risiko für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen und somit einer Behandlung mit potentiell nephrotoxischen Substanzen wie Aciclovir, Foscarnet oder Pentamidin. Für Foscarnet wurde beispielsweise sowohl eine direkte Schädigung von Tubuluszellen wie auch die Ausbildung von Kristallen in den glomerulären Kapillaren beschrieben, so dass auch eine in der Vergangenheit liegende Exposition die aktuelle Nierenfunktion einschränken kann [173].

Eine weitere Studie von Szczech et al. bestätigte den Zusammenhang zwischen Albuminurie und niedriger CD4-Zellzahl; da es sich um eine prospektive Studie handelt, konnte zusätzlich die

Assoziation zwischen einer Mikroalbuminurie und einer sich im Verlauf daraus entwickelnden Proteinurie gezeigt werden [174]. Dies stellt die Verbindung zu den hier gewonnenen Ergebnissen her, da in beiden genannten Studien anstatt der Proteinurie nur die Albuminurie betrachtet wurde.

Für die zuvor angesprochene mögliche direkte Schädigung des Nierenparenchyms durch HIV gibt es in dieser Studie ebenfalls Hinweise, da der Nachweis erhöhter Mengen von HIV-RNA im Plasma ebenfalls vermehrt mit einer Albuminurie verbunden war [174]. Im hier betrachteten Patientenkollektiv findet sich dieser Zusammenhang nicht, da Patienten mit HIV-RNA über der Nachweisgrenze insbesondere therapienaive Patienten mit gutem Immunstatus darstellen.

Im Gegensatz zu den beiden hier genannten Studien weisen andere Autoren den Zusammenhang zwischen verminderter CD4-Zellzahl und eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Nierenschädigung bei HIV-positiven Patienten mit anderen Methoden nach. Atta et al. verwendeten hierzu Nierenbiopsien sowie 24h-Urin bzw. den Protein-Kreatinin-Quotienten, Franceschini et al. hingegen beobachteten ein vermehrtes Auftreten von akutem Nierenversagen bei niedriger CD4-Zellzahl [175, 176].

Direkt beeinflussbar ist die CD4-Zellzahl durch den Therapiebeginn mittels cART; die Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration beschreibt dabei einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedriger CD4-Zellzahl zu Beginn einer cART und erhöhtem Risiko eines Todes durch Nierenversagen oder einen AIDS-assoziierten Tod [177]. Das When-To-Start Consortium schlägt eine CD4-Zellzahl von 350/ μ l als unterste Grenze vor Beginn einer cART vor [178].

In der Zusammenschau und aufgrund der in der multivariaten Analyse gewonnenen Erkenntnisse stellt sowohl eine aktuell erniedrigte Zellzahl als auch eine Verminderung der Zellzahl in der Vergangenheit einen signifikanten Prädiktor für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie dar. Auf den ersten Blick spricht dies für einen frühestmöglichen Beginn der cART zur Vermeidung „nephrotoxischer“ CD4-Werte, doch muss neben dem umfangreichen Nebenwirkungsspektrum der cART und dem Patientenwunsch auch auf die potentielle Nephrotoxizität der cART betrachtet werden. So war – wie bereits im Kapitel 4.2.5 erwähnt – eine antiretrovirale Therapie ≥ 10 Jahre im multivariaten Modell ebenfalls ein Prädiktor für die mittelgradige Proteinurie. Ein genaues Abwägen des optimalen Zeitpunkts des Therapiestarts darf somit nicht nur im Hinblick auf die Nierenfunktion geschehen, sondern muss alle Aspekte der individuellen Situation berücksichtigen. Mögliche nicht-cART-bezogene Therapieoptionen zur Beibehaltung normwertiger CD4-Zellzahlen sollen bestmöglich

ausgeschöpft werden, bekannte nephroprotektive Maßnahmen wie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ergriffen und vermeidbare Risikofaktoren (z.B. optimale Blutdruck- und Diabeteseinstellung) vermieden werden. Die Ergebnisse laufender Studien zur Bestimmung des optimalen Startzeitpunkts einer cART, z.B. innerhalb des Copenhagen HIV Programme [179] oder der INSIGHT-START-Studie[180] sollten nach Möglichkeit in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.

4.2.7 Nikotinabusus als Risikofaktor

Schließlich ergab die multivariate Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen aktuellem Nikotingebrauch der Patienten und dem gehäuftem Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie. Der gesundheitsgefährdende Effekt von Nikotin ist weithin bekannt, hinsichtlich der Nephrotoxizität finden sich ebenfalls überzeugende Studien: So beschreibt eine große japanische Follow-Up-Studie mit über 120000 beobachteten Erwachsenen einen signifikanten Zusammenhang zwischen aktuellem Nikotinabusus und abnehmender Nierenfunktion, entsprechend einer Abnahme der GFR. Zudem war Nikotingebrauch zum Zeitpunkt der Untersuchung analog zu den Erkenntnissen dieser Dissertation signifikanter Prädiktor für das Auftreten einer Proteinurie. Für Ex-Raucher fand sich diese Assoziation nicht [181]. Andere Autoren bestätigen diese Ergebnisse und zeigten zudem eine Assoziation von Rauchen und Mikroalbuminurie, auch bei nicht von Diabetes mellitus bzw. arterieller Hypertonie Betroffenen. Darüber hinaus fand sich eine Korrelation zwischen Menge der täglich gerauchten Zigaretten und Höhe der Albuminurie [182].

Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zwischen Rauchen und Nierenschädigung bzw. Proteinurie ist unklar. Am ehesten von den bekannten Mechanismen auszugehen, die Rauchen zu einem kardiovaskulären Risikofaktor machen. Analog dazu kann Rauchen zu einer renovaskulären Schädigung, Störungen der renalen Mikrozirkulation und Intimaveränderungen der Nierengefäße führen [183, 184]. In ihrer Gesamtheit sind diese Veränderungen verantwortlich für die Verschlechterung der Nierenfunktion. Eine andere Theorie sieht die bei Rauchern beobachtete chronische Hyperfiltration mit konsekutiver Glomerulosklerose als ursächlich für die vermehrte Proteinurie [185]. Einschränkung ist, dass sämtliche angesprochenen Studien die Normalbevölkerung beobachteten; spezielle, auf HIV-positive Patienten zugeschnittene Studien zur Betrachtung dieses Zusammenhangs sind in der aktuellen Literatur nicht zu finden.

Wichtigste ärztliche Maßnahme zur Risikoreduktion ist daher das Ansprechen der Problematik, Beratung der Patienten und nach Möglichkeit rasches Einstellen des Nikotingebrauchs. Der Nutzen einer Beendigung zeigt sich indirekt: In der bereits oben angesprochenen Studie von

Yamagata et al. fand sich analog zu den hier gewonnen Erkenntnissen zwar eine signifikante Assoziation zwischen aktuellen Rauchern und Proteinurie, nicht jedoch für Ex-Raucher. Dies unterstreicht den Nutzen einer Beendigung des Nikotingebrauchs. Dies sollte baldmöglichst geschehen, da manche Studien andeuten, dass bestimmte Nikotin-induzierte Nierenveränderungen bei chronischen Rauchern irreversibel sein können [186].

Wie auch für die HIV-negative Bevölkerung stellt die Aufforderung zum Einstellen des Nikotinkonsums einen wichtigen Bestandteil des ärztlichen Handelns im Rahmen des Ambulanzgesprächs dar. Besonders bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine bzw. bereits eingetretener Nierenfunktionseinschränkung sollten regelmäßig angesprochen werden [187]. Zudem ist die Durchführung weiterer Studien, insbesondere im Hinblick auf die besondere Risikosituation HIV-Positiver, wünschenswert.

4.2.8 Diskussion von Confounding und Interaktionen

Im Gegensatz zum strikt mathematisch-statistisch errechneten Best-Subsets-Modell wurde das pathophysiologisch begründete Modell auf Confounding und Interaktionen überprüft, wofür die in Kapitel 2 erläuterte Methodik angewandt wurde. Erfreulicherweise gab es keine Hinweise auf bedeutende Confounder innerhalb der gewählten Variablen. Hinsichtlich der Interaktionen fanden sich mehrere Wechselwirkungen, deren Bedeutung bereits in Kapitel 3.3.3 erläutert wurde.

Zunächst soll die Interaktion zwischen Patientenalter und CD4-Zellzahl diskutiert werden, die auf zwei verschiedene Arten betrachtet wurde: Einerseits mit dem Patientenalter als kontinuierlicher Variable, andererseits als dichotome Variable, wobei sie bei 45 Jahren, dem Altersmedian des Patientenkollektivs, aufgeteilt wurde.

Eine niedrige CD4-Zellzahl ist vor allem bei jüngeren Patienten mit dem vermehrten Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie assoziiert, während sich hohes Alter vor allem bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl $\geq 350/\mu\text{l}$ als Risikofaktor zeigt. Dabei spielt es keine Rolle, ob das Alter linear oder als dichotome Variable in die Betrachtung einging, für beide Herangehensweisen ergeben sich ähnliche Ergebnisse.

Ein Erklärungsansatz für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie bei jungen Patienten mit einer CD4-Zellzahl $< 350/\mu\text{l}$ liegt darin, dass die niedrige CD4-Zellzahl und damit der reduzierte Immunstatus in dieser Patientengruppe den einzigen Risikofaktor für mittelgradige Proteinurie darstellt, während ältere Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung zusätzliche Risikofaktoren sammeln. Gerade die in der multivariaten Analyse gefundenen Faktoren wie erhöhter Blutdruck, Adipositas und die Dauer der antiretroviralen Therapie treten in höherem

Lebensalter vermehrt auf, so dass sich die Proteinurie nicht mehr exklusiv auf die niedrige CD4-Zellzahl zurückführen lässt.

Umgekehrt stellt eine CD4-Zellzahl $\geq 350/\mu\text{l}$ einen protektiven Faktor gegen das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie dar, so dass bei älteren Patienten mit gutem Immunstatus das Alter als Risikofaktor stärker hervortritt; die signifikante Assoziation zwischen hohem Alter und mittelgradiger Proteinurie wurde bereits ausführlich beschrieben. Patienten in fortgeschrittenem Alter mit niedriger CD4-Zellzahl hingegen sind auch aufgrund ihres reduzierten Immunstatus vermehrt anderen Risiken ausgesetzt, die zu einer mittelgradigen Proteinurie führen können, so dass kein eindeutiger Zusammenhang zwischen hohem Alter, niedriger CD4-Zellzahl und mittelgradiger Proteinurie alleine besteht, da weitere Faktoren eine wichtige Rolle spielen.

Interessant ist die Interaktion zwischen arterieller Hypertonie und aktuellem Nikotingebrauch. So stellt nur das alleinige Auftreten einer der Faktoren einen Prädiktor für mittelgradige Proteinurie dar; bei gleichzeitigem Vorliegen beider Faktoren in einem Patienten zeigte sich kein vermehrtes Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie. Pathophysiologisch ist die schwer erklärbar, da grundsätzlich davon auszugehen ist, dass sich die „nephrotoxischen“ Effekte von Hypertonie und Nikotinabusus addieren oder sogar potenzieren, anstatt sich gegenseitig auszulöschen, wie das hier gefundene Ergebnis suggeriert. In der Literatur findet sich ebenfalls kein Beleg für eine solche Interaktion; vielmehr beschreiben beispielsweise Regalado et al. Rauchen als unabhängigen Risikofaktor für Abnahme der Nierenfunktion in Patienten mit arterieller Hypertonie [188]. Alle in den Vorkapiteln zur Diskussion von arterieller Hypertonie und Nikotinabusus angeführten Studien waren nicht speziell auf HIV-positive Patienten zugeschnitten, allerdings ist nicht anzunehmen, dass allein durch die HIV-Infektion vielfach belegte pathophysiologische Prinzipien umgekehrt werden. Ebenfalls zu beachten ist, dass es wie in der vorliegenden Arbeit in vielen Studien gleichzeitig eine Assoziation von Hypertonie und Nikotinabusus mit abnehmender Nierenfunktion bzw. Proteinurie gibt [189], jedoch nie die Interaktion dieser Variablen untersucht wurde. Somit ist für zukünftige Studien eine genauere Betrachtung möglicher Interaktionen zwischen diesen Prädiktoren anzuraten.

Die Interaktion zwischen TDF-Einnahme und einem Body-Mass-Index zwischen 25 und 30 ist erfreulicherweise schlüssiger zu erklären. Wie bereits in Kapitel 4.2.4 erläutert, finden sich v.a. bei untergewichtigen HIV-Patienten erhöhte Tenofovir-Spiegel im Serum. Diese überhöhten Konzentrationen können nephrotoxisch wirken und damit eine Proteinurie verursachen oder verstärken. Dies erscheint umso einleuchtender, da Tenofovir sowohl in der uni- als auch in der

multivariaten Analyse mit einem vermehrten Auftreten der mittelgradigen Proteinurie assoziiert ist. Für HIV-Positive mit einem BMI >30 könnte es durch Addition des bekannten nephrotoxischen Potentials von Tenofovir mit den ebenfalls in Kapitel 4.2.4 beschriebenen Adipositas-spezifischen schädlichen Wirkungen auf die Niere kommen, was in mittelgradiger Proteinurie resultiert.

Unter umgekehrten Vorzeichen bedeutet dies, dass ein BMI außerhalb des Bereichs von 25 bis 30 vor allem bei Tenofovir-Einnahme einen Risikofaktor für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie darstellt. Erhöhte Plasmaspiegel bei untergewichtigen Patienten wurden in der Studie von Gervasoni et al. nur für Tenofovir untersucht und nachgewiesen [162], was die Interaktion erklären könnte. Desweiteren wird im Rahmen dieser Studie eine Nierenschädigung durch überhöhte Dosisspitzen von Tenofovir angenommen. Für andere potentiell schädliche Einflüsse, auch durch andere antiretrovirale Medikamente, könnte der Pathomechanismus beispielsweise nicht in erhöhten Spitzenwerten, sondern in einer langandauernden Exposition bestehen, was sich durch einen BMI nicht abbilden lässt.

Wie auch in den vorigen Interaktionen findet sich in der aktuellen Literatur keine explizite Betrachtung von Interaktionen zwischen den genannten Prädiktoren. Für die Zukunft ist eine gründlichere Herangehensweise unter Einschluss möglicher Interaktionen empfehlenswert, nicht nur für die hier gefundenen Interaktionen, sondern für sämtliche Ergebnisse einer multivariaten Analyse. Sollten sich dabei komplizierte Modelle ergeben, können diese ggf. durch Modifikation (so hier geschehen durch Umwandlung der kontinuierlichen Variable „Alter in Jahren“ in die dichotome Variable „Alter >45 Jahre“) ohne großen Informationsverlust verständlicher gemacht werden. Auf diesem Wege könnten trotz größerer Komplexität des Modells klare Schlüsse gezogen und eventuell Handlungsanweisungen gegeben werden.

4.3 Ergebnisse der univariaten Analyse

Neben den gerade ausführlich diskutierten Ergebnissen der multivariaten Regression ergab die univariate Analyse Resultate, deren Bedeutung im Folgenden erörtert werden soll. Zudem sollen dabei Diskrepanzen zwischen in der Literatur beschriebenen Assoziationen zur mittelgradigen Proteinurie und fehlendem Korrelat in der hier durchgeführten Studie dargelegt werden.

4.3.1 Demographische Faktoren

In der univariaten Analyse zeigte sich eine Vielzahl möglicher demographischer Einflussfaktoren auf das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie, welche sich in den multivariaten Analysen jedoch größtenteils nicht bestätigen. Dieses Phänomen erklärt sich durch Confounding.

Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bei Kaukasiern finden sich in der Literatur momentan nicht, allenfalls ist dieses für Afroamerikaner beschrieben, auch vor dem Hintergrund der HIV-assoziierten Nephropathie [190]. Der in der univariaten festgestellte Effekt gründet sich am ehesten auf Komorbiditäten und Risikoprofil der Kaukasier im Patientenkollektiv: Sie sind signifikant älter, schwerer und haben erhöhte Blutdruck- sowie Serumglukosewerte im Vergleich zu den anderen Ethnien. Dies erklärt auch die signifikante Assoziation von Deutschen und Europäern mit vermehrtem Auftreten der mittelgradigen Proteinurie. Das in der univariaten Analyse festgestellte geringere Risiko von Patienten aus asiatischen Ländern repräsentiert den umgekehrten Effekt. Interessant ist der hier fehlende Zusammenhang zwischen afrikanischer Ethnizität und mittelgradiger Proteinurie: Zum einen ist im Vergleich zu US-amerikanischen Kollektiven der Anteil der Patienten afrikanischer Herkunft in Deutschland signifikant geringer, zum anderen sind diese Patienten in einem anderen sozioökonomischen Kontext zu sehen; insbesondere das bei Afroamerikanern weit verbreitete metabolische Syndrom findet sich bei den hier beobachteten Patienten nur in seltensten Fällen.

Für das Land des Erwerbs findet sich keine signifikanter Zusammenhang; allerdings fällt hier die im Vergleich zur Herkunft der Patienten überproportional große Zahl in Thailand erworbener HIV-Infektionen auf (32 Fälle; 6,5% aller Fälle). Anhand der großen Zahl deutscher Männer in dieser Gruppe (40,6%) ist von einer Infektion im Zuge des Sextourismus auszugehen.

Bei Betrachtung der einzelnen Risikogruppen findet sich ebenfalls keine signifikante Assoziation zur mittelgradigen Proteinurie. Festzustellen ist allenfalls eine Tendenz für geringeres Auftreten bei Patienten aus Endemiegebieten; die Gründe hierfür wurden im vorigen Absatz erläutert. In der Literatur wird bisweilen ein erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen unter HIV-Patienten mit intravenösem Drogengebrauch beschrieben [84, 125]; in der vorliegenden Studie findet sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Dies ist zum einen sicherlich durch die geringe Anzahl betroffener Patienten (n=25, entsprechend 5,1% aller Patienten) bedingt. Einen anderen Erklärungsansatz bietet die Tatsache, dass in den genannten Studien die Patienten mit intravenösem Drogengebrauch hauptsächlich Afroamerikaner waren, so dass das Auftreten renaler Pathologien durch das gleichzeitige Vorliegen zweier Risikofaktoren erklärt wird. Alle Patienten mit i.v.-Drogengebrauch im hier vorliegenden Patientenkollektiv waren jedoch Kaukasier.

Innerhalb der Risikogruppen stellen homosexuelle Männer die größte Subgruppe dar, was auch die Situation in entwickelten Ländern wie Deutschland wiedergibt. Es ergab sich keine signifikante Assoziation zur Proteinurie, was die aktuelle Studienlage widerspiegelt.

4.3.2 Antiretrovirale Medikation

Neben Tenofovir, für das sich auch in der multivariaten Analyse ein signifikant vermehrtes Auftreten der mittelgradigen Proteinurie zeigte, fand sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang mit Atazanavir, Nevirapin und Ritonavir sowie eine Tendenz dazu unter Maraviroc.

Für die Einnahme des Proteaseinhibitors Atazanavir als Teil einer cART ist ein vermehrtes Auftreten von Choledocho- bzw. Cholezystolithiasis [191, 192] und – im Zusammenhang mit der hier betrachteten mittelgradigen Proteinurie weitaus interessanter – Nephrolithiasis und Urolithiasis beschrieben [193-195]. Die genauen Mechanismen der Atazanavir-assoziierten Bildung von Nierensteinen ist noch unklar, es existieren jedoch Berichte einer intratubulären Ausfällung von Atazanavir-Kristallen [196], ähnlich der Bildung von Indinavir-Steinen. Mittels Biopsie konnte Atazanavir in Nierensteinen nachgewiesen werden [197]. Die mechanische Schädigung der Tubuli oder auch der distal gelegenen ableitenden Harnwege durch Atazanavir-Steine könnte direkt eine Proteinurie induzieren.

Ebenso sind Fälle einer akuten interstitiellen Nephritis unter Atazanavir-Therapie beschrieben [198]. Die gemeinsame Gabe von Atazanavir und Tenofovir scheint mit einem weiter erhöhten Risiko des Auftretens dieser akuten bzw. akut-auf-chronischen Nephritis mit konsekutivem akuten Nierenversagen assoziiert zu sein [199]; ebenso wird für beide Wirkstoffe eine höhere Inzidenz von Dysfunktionen im proximalen Tubulus beschrieben, so dass eine mögliche Interaktion mit Tenofovir zu vermuten ist. Im Fall einer Kombination beider Medikamente waren die Tenofovir-Spiegel um >30% erhöht [139]. Das nephrotoxische Potential des NRTI Tenofovir wurde bereits in Kapitel 4.2.1 ausführlich diskutiert. In der bereits zur Diskussion der nephrotoxischen Effekte von Tenofovir genannten Veterans Cohort zeigte sich ebenfalls eine Assoziation von Atazanavir und einer raschen Abnahme der Nierenfunktion, jedoch keiner chronischen Niereninsuffizienz [135]. Auch vor dem Hintergrund der Restitution der Nierenfunktion nach Beendigung der Atazanavir-/Tenofovir-Gabe in den beschriebenen Fällen ist eine Potenzierung der nephrotoxischen Wirkung beider Substanzen wahrscheinlich. Konsequenterweise ist eine gemeinsame Gabe speziell bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für nephrologische Komorbidität kritisch zu evaluieren.

Wie bereits in Kapitel 3.2.3 ausführlich besprochen, fand sich im hier betrachteten Patientenkollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen „Monotherapie“ und kombinierter Gabe von Tenofovir bzw. Atazanavir.

Hinsichtlich der Nephrolithiasis muss daneben stets an eine Indinavir-Exposition in der Vergangenheit gedacht werden. Aktuell nahm jedoch keiner der 490 eingeschlossenen Patienten

der HIV-Ambulanz Indinavir ein. Für Saquinavir, Nelfinavir und Lopinavir existieren ebenfalls Fallberichte im Zusammenhang mit dem Auftreten von Nierensteinen [200-202].

Der Zusammenhang zwischen aktueller Nevirapin-Einnahme und mittelgradiger Proteinurie in der univariaten Analyse ist am ehesten durch eine weiter fortgeschrittene HIV-Erkrankung der betroffenen Patienten beeinflusst, da eine Nevirapin-Gabe aufgrund potentiell tödlicher Hepatotoxizität und Hautreaktionen bei hohen CD4-Zellzahlen kontraindiziert ist [203], so dass eher der reduzierte Immunstatus der mit Nevirapin behandelten Patienten ursächlich anzusehen ist. Ein weiterer möglicher Confounder ist das erhöhte kardio- und renovaskuläre Risiko in der Gruppe der Nevirapin-Patienten: Aufgrund des in der Atlantic-Studie nachgewiesenen günstigen Effekts auf den Lipidmetabolismus [204] wird für diese Patienten bevorzugt Nevirapin verwendet. In der Zusammenschau handelt es sich bei Patienten unter antiretroviraler Therapie mit Nevirapin um eine spezielle Gruppe mit reduziertem Immunstatus, ungünstigem Serumlipidprofil und höherem Alter, was den Effekt auf eine vermehrt aufgetretene Proteinurie schlüssiger erklärt als eine direkte nephrotoxische Nevirapin-Wirkung.

Für Ritonavir findet sich in der aktuellen Literatur kein gesonderter Zusammenhang zum Auftreten einer Proteinurie oder anderer Nierenschädigungen. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigt sich dieser Zusammenhang in der univariaten Analyse nur unter Betrachtung aller 490 Patienten; unter Ausschluss der Therapienaiven und damit Beschränkung auf die 442 Patienten unter antiretroviraler Therapie ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang. Daher ist am ehesten davon auszugehen, dass das beinahe allen Proteinaseinhibitoren als Booster beigegebene Ritonavir ein im Vergleich zu Therapienaiven häufigeres Auftreten der mittelgradigen Proteinurie bei Patienten unter antiretroviraler Therapie mit Proteasehemmern repräsentiert.

Das als CCR5-Rezeptor-Antagonist bzw. Entry-Inhibitor wirksame Maraviroc wurde im August 2007 von der FDA zugelassen [205], die Zulassung in Europa durch die EMA folgte im September des gleichen Jahres [206]. Hinweise auf nephrotoxisches Potential, die Induktion einer Proteinurie oder Reduktion der Nierenfunktion finden sich in der aktuellen Literatur nicht, obwohl mögliche Nebenwirkungen ausführlich betrachtet wurden [207]. Die Ursache für die hier beobachtete Tendenz zu häufigerem Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie ist daher nicht bei Maraviroc selbst, sondern in speziellen Charakteristika der damit behandelten Patienten zu suchen. Auch wenn Maraviroc seit November 2009 auch für therapienaive HIV-Patienten mit positivem CCR5-Tropismus zugelassen ist [208], bleiben die Hauptzielgruppe Patienten mit virologischem Therapieversagen und Multidrug-Resistenzen. Diese Patienten

zeichnen sich durch eine längere Krankheitsdauer, die vermehrte Einnahme verschiedener, auch potentiell nephrotoxischer antiretroviraler und anderer Medikamente sowie einen ggf. reduzierten Immunstatus aus – alles Faktoren, die mit dem vermehrten Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie assoziiert sind.

4.3.3 Komedikation

Zahlreiche Medikamente weisen in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit der mittelgradigen Proteinurie auf. Innerhalb der signifikanten Komedikation sind zahlenmäßig am häufigsten β -Blocker wie Bisoprolol und Metoprolol, ACE-Hemmer, Calcium-Antagonisten wie Amlodipin, Protonenpumpeninhibitoren, Diuretika, Metformin und ASS anzutreffen. Zusammengefasst sind dies vor allem Medikamente, die Patienten höheren Lebensalters verordnet werden. Aus diesem Grund rührt das erhöhte Risiko einer mittelgradigen Proteinurie eher von den zugrundeliegenden Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder einer koronaren Herzkrankheit bzw. dem fortgeschrittenen Alter als von der Einnahme der Medikamente selbst her.

Bei Betrachtung ganzer Medikamentengruppen zeigt sich zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen mittelgradiger Proteinurie und Einnahme von Antibiotika, Virustatika und NSAR: Diese drei Gruppen werden wegen häufigerer Erkrankungen und Schmerzepisoden wohl ebenfalls von älteren Patienten in höherer Frequenz eingenommen, was den Zusammenhang mit der mittelgradigen Proteinurie erklären könnte. Einen anderen Erklärungsansatz bietet ein vor kurzem abgelaufener Infekt mit Begleitproteinurie, der die Einnahme der genannten Medikamente erforderte. Darüber hinaus besteht natürlich weiterhin das bekannte nephrotoxische Potential nichtsteroidaler Antirheumatika [209] und Virustatika wie Aciclovir [210]. Der ebenfalls bestehende Zusammenhang zwischen Proteinurie und Einnahme von Antikonvulsiva erklärt sich am schlüssigsten dadurch, dass Wirkstoffe wie Gabapentin und Lamotrigin im betrachteten Patientenkollektiv nicht zur Behandlung einer Epilepsie als vielmehr zur Therapie der Polyneuropathie verwendet werden – auch dies eine Komorbidität, die tendenziell in höherem Lebensalter auftritt. HIV-spezifisch findet sich eine PNP als Folge einer langjährigen cART, z.B. mit den potentiell neurotoxischen Wirkstoffen Didanosin, Stavudin oder dem seit 2007 nicht mehr erhältlichen Zalcitabin [211].

4.3.4 Komorbiditäten

Für verschiedene Komorbiditäten findet sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang, der sich in der multivariaten Regression nicht mehr nachvollziehen lässt. Diese Assoziationen sollen nun besprochen werden, mit besonderem Fokus auf Hepatitis C, die in der

Literatur als möglicher Prädiktor einer Proteinurie genannt wird, sowie auf Diabetes mellitus, dessen Wirkungen auf die Niere bereits vielfach beschrieben wurden.

Hepatitis C

Zunächst soll der Zusammenhang zwischen dem serologischen Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern und der mittelgradigen Proteinurie beleuchtet werden. In dieser Dissertation findet sich nur eine Tendenz an der Grenze zur statistischen Signifikanz (OR 1,759 [0,962-3,214], $p=0,064$), während die Datenlage in der Literatur gespalten ist. Szczech et al. fanden eine signifikante Assoziation zwischen vermehrtem Auftreten einer Proteinurie und dem Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern [212], entsprechend dem in dieser Studie gewählten Verfahren. Andere Publikationen demonstrierten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Nachweis von Anti-HCV Antikörpern [213] bzw. HCV-RNA im Serum und abnehmender Nierenfunktion [214]. Peters et al. wiesen ebenfalls eine signifikante Abnahme der GFR bei Patienten mit HCV-RNA-Nachweis im Serum nach, während Patienten mit Anti-HCV-Antikörpernachweis ohne Virämie ein ähnliches Risiko wie Anti-HCV-negative HIV-Patienten zeigten [215].

Auf der anderen Seite finden z.B. Rhee et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Proteinurie und Hepatitis-C-Infektion [216]. Insgesamt weisen Metaanalysen der publizierten Studien bei HIV-Positiven jedoch auf eine Assoziation zwischen einer HIV-HCV-Koinfektion und dem vermehrten Auftreten von Nierenerkrankungen, unter anderem auch das Auftreten einer Proteinurie, hin [217]. Pathophysiologisch gibt es hierfür verschiedene Erklärungsansätze. Zum einen wird eine Infektion mit Hepatitis C mit verschiedenen renalen Pathologien in Verbindung gebracht, insbesondere mit einer membranproliferativen Glomerulonephritis durch Induktion einer Kryglobulinämie [218-220].

Ein weiterer Erklärungsansatz beleuchtet die Ursachen einer Koinfektion. Aufgrund der ähnlichen Übertragungswege sind i.v.-Drogengebraucher einem erhöhten Risiko einer Koinfektion mit Hepatitis C und HIV ausgesetzt, intravenöser Drogengebrauch ist in der entwickelten Welt hauptverantwortlich für chronische Hepatitis-C-Infektionen. Dabei ist einerseits der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus, intravenösem Drogengebrauch und Hepatitis C mit HIV beschrieben. HIV-Positive, die zudem intravenösen Drogengebrauch angaben, hatten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus, v.a. bei Einnahme eines Proteaseinhibitors [221]. Auf diesem Wege könnte die Entwicklung eines Diabetes mellitus zur Nierenschädigung mit Proteinurie beitragen. Andererseits weist eine durch intravenösen Drogengebrauch erworbene Hepatitis C auf ein erhöhtes Risikoverhalten mit eventuellem Gebrauch weiterer Drogen hin, für die ebenfalls nephrotoxische Wirkungen beschrieben sind [222]. Daneben gibt eine Hepatitis-C-HIV-Koinfektion unter homosexuellen Männern Hinweise auf sexuelles Risikoverhalten [223]. Dieses Verhalten hat oft weitere Koinfektionen mit sexuell

übertragbaren Krankheiten zufolge, die durch lokale Entzündungen das Epithel schädigen und die Blutungsneigung erhöhen; dies erleichtert die Übertragung weiterer STDs, welche wiederum zu Proteinurie führen können.

Schließlich stellt intravenöser Drogengebrauch eine Eintrittspforte insbesondere für *Staphylokokkus aureus* dar; konsekutive Infektionen können ebenfalls zu einer Nierenschädigung und/oder Proteinurie führen [224]; in jüngerer Zeit wird zudem häufiger Amyloidosen in diesem Patientenkollektiv festgestellt [225]. In der Zusammenschau ist daher davon auszugehen, dass die beobachtete Assoziation zwischen Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern bzw. HCV-RNA im Serum auf der einen Seite und Proteinurie bzw. abnehmender Nierenfunktion auf der anderen Seite durch oben genannte Kofaktoren bewirkt wird. Das nephrotoxische Potential einer HCV-Virämie und durchgemachten Infektion könnte daher überschätzt werden.

Die Unterschiede der Ergebnisse in der vorhandenen Literatur zur hier durchgeführten Studie erklären sich zunächst durch die verschiedenen Methoden, mit denen eine mögliche Hepatitis-C-Koinfektion beschrieben wurde: So wurde als definitiver Nachweis einer HIV-HCV-Koinfektion der Nachweis von HCV-RNA im Serum gefordert; andere Studien begnügten sich dagegen mit dem Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern im Serum, was jedoch nur einen Kontakt des betroffenen Patienten mit Hepatitis C nachweist. Eine Unterscheidung zwischen chronischer und ausgeheilter Infektion ist allerdings nicht möglich. Auch die Outcome-Variablen unterscheiden sich: Während hier eine mittelgradigen Proteinurie mit ≥ 100 mg Protein/g Kreatinin untersucht wurde, betrachteten die meisten Studien nicht explizit die Proteinurie, sondern fokussierten sich auf eine Abnahme der eGFR. In den Studien, die die Proteinurie mit einbezogen, wurden dagegen qualitative oder semi-quantitative Methoden gewählt oder im Falle der Metaanalyse von Wyatt nur eine Mikroalbuminurie oder ausgeprägte Proteinurie mit einer Ausscheidung von $\geq 1,5$ g Protein in 24 Stunden betrachtet [217].

Im hier untersuchten Patientenkollektiv wurde vor allem der Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern betrachtet. Diese wurden jedoch nicht routinemäßig bestimmt, insgesamt erfolgte die Untersuchung bei 389 Patienten (79,4%). Die anschließende quantitative Bestimmung von HCV-RNA erfolgte ausschließlich bei Patienten mit positivem Anti-HCV-Nachweis; eine HCV-RNA über der Nachweisgrenze boten 25 Patienten, entsprechend 45,5% der Patienten mit positivem Anti-HCV-Nachweis oder 5,1% aller Patienten.

Die nur kleine Anzahl betroffener Patienten sowie die hohe Zahl an fehlenden Fällen erschwert es zusätzlich, valide statistische Aussagen zu treffen; dies gilt insbesondere für die kleine Gruppe der Patienten mit positivem HCV-RNA-Nachweis und damit Nachweis einer aktiven Infektion.

Alle angeführten Faktoren erklären in ihrer Gesamtheit mögliche Unterschiede der hier gewonnenen Erkenntnisse zu den Ergebnissen in der aktuellen Literatur. Aufgrund der relativen Häufigkeit einer HIV-HCV-Koinfektion sind dabei weitere Studien wünschenswert; dabei sollte zwischen einem direkten nephrotoxischen Effekt einer Hepatitis C und möglichen Confoundern unterschieden werden. Außerdem ist für die Differenzierung zwischen dem Effekt einer ausgeheilten bzw. einer chronischen Koinfektion mit Hepatitis C für zukünftige Studien die Untersuchung der HCV-RNA notwendig. Sollte eine routinemäßige quantitative Bestimmung zu kostenintensiv sein, kann alternativ eine qualitative Bestimmung erfolgen.

Diabetes mellitus

Die nephrotoxische Wirkung eines Diabetes mellitus ist in der Literatur hinreichend beschrieben, insbesondere in ihrer Ausprägung als diabetische Nephropathie [226, 227], repräsentiert durch Mikro- und in der Folge Makroalbuminurie.

Auffällig in den Ergebnissen ist daher der fehlende statistisch signifikante Zusammenhang der Diagnose „Diabetes mellitus“ mit dem Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie in der uni- wie multivariaten Analyse. Für laborchemische Korrelate eines Diabetes mellitus ergab die Serumglukosebestimmung für Patienten mit Werten >100 mg/dl eine Tendenz zu vermehrtem Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie, die Assoziation bei HbA1c bzw. Glukoseausscheidung im Urin oberhalb des Normbereichs waren dagegen statistisch signifikant.

Die fehlende statistische Signifikanz dieses pathophysiologisch eigentlich klaren Zusammenhangs erklärt die Tatsache, dass Patienten mit einer ausgeprägten Proteinurie >500 mg/g Kreatinin von den statistischen Untersuchungen ausgeschlossen waren. Gerade Diabetes-Patienten erreichen diese Schwelle rasch und fanden damit keinen Eingang mehr in die weiteren Berechnungen. Zudem ist zu bedenken, dass sich eine diabetische Nephropathie v.a. durch eine Albuminurie auszeichnet, während im Rahmen dieser Studie die Gesamt-Proteinausscheidung im Urin analysiert wurde, die zu einem großen Teil nicht durch Albumin verursacht wird. Einen weiteren Erklärungsansatz bieten die geringen Fallzahlen, diese wiederum bedingt durch den niedrigen Altersmedian von 45 Jahren. Nur bei 29 Patienten, entsprechend 5,9% des gesamten Kollektivs, war ein Diabetes mellitus diagnostiziert, was statistisch signifikante Ergebnisse erschwert.

Die geringe Anzahl von Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus sowie laborchemische Hinweise auf einen bislang unentdeckten Diabetes mellitus (30 Patienten mit HbA1c bzw. 36 Patienten mit Uringlukosespiegeln oberhalb der Norm) weisen zudem auf eine eventuelle Unterdiagnostik des Diabetes mellitus hin.

Gerade vor dem Hintergrund der bekannten Schädigungsmechanismen erhöhter Blutzuckerspiegel und der guten Behandelbarkeit eines Diabetes mellitus ist es unabdingbar, die Risikopopulation der HIV-Positiven im Hinblick auf diese Komorbidität ausreichend zu screenen und die Diagnose rechtzeitig zu stellen. Frühzeitiges Erkennen wird dabei durch routinemäßige Laboruntersuchungen wie Bestimmung der Serum- und Urin-Glukosespiegel ermöglicht.

Eine HbA1c-Bestimmung fand in diesem Kollektiv bei nur 141 Patienten statt. Besser stellt sich die Situation bei der Bestimmung der Glukosespiegel in Serum (n=482) bzw. Urin (n=439) dar.

Hinsichtlich der Bestimmung von HbA1c oder Nachweis von Glukose im Urin müssen Kosten und Aussagekraft gegeneinander abgewogen werden.

Weitere Komorbiditäten

Im Folgenden sollen weitere Ergebnisse der univariaten Analyse besprochen werden. Der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen vermehrtem Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie und bestehender Komorbidität zum Untersuchungszeitpunkt bzw. Komorbidität vor 2 Jahren ist äußerst kritisch zu werten. Zum einen sind in der Variable verschiedenste Krankheiten mit unterschiedlichsten Pathomechanismen enthalten. Zweitens werden die Routineuntersuchungen von verschiedenen Ärzten durchgeführt, die unterschiedliche Maßstäbe für das Vorliegen einer Komorbidität anlegen und diese auch unterschiedlich dokumentieren. Das macht eine schlüssige Erklärung des Zusammenhangs fast unmöglich.

Umgekehrt könnte man jedoch die fehlende Proteinurie bei gleichzeitiger Abwesenheit von Komorbiditäten als Ausdruck eines guten Immunstatus der Patienten werten, was als protektiver Faktor gegen das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie wirken könnte.

Durch vor kurzem abgelaufene inflammatorische Veränderungen und mögliche Einschränkung des Immunsystems lässt sich gleichermaßen die signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von Atemwegsinfekten zum Untersuchungszeitpunkt und in der Vorgeschichte zur mittelgradigen Proteinurie erklären.

Der reduzierte Immunstatus ist auch als Ansatzpunkt für die Erklärung des signifikanten Zusammenhangs zwischen dem Auftreten einer AIDS-definierenden Erkrankung in den 2 Jahren vor der Untersuchung zu verwenden. Ähnlich stellt sich die Situation bei Patienten mit Zustand nach Malignom dar. Die hohe Anzahl von Kaposi-Sarkomen und Non-Hodgkin-Lymphomen in dieser Gruppe weist ebenfalls auf eine eingeschränkte Immunfunktion im Rahmen der HIV-Erkrankung hin; die ebenfalls vermehrt vertretenen Patienten mit durchgemachtem Anal-Karzinom innerhalb dieser Gruppe könnte dagegen einen Hinweis auf sexuelles Risikoverhalten geben.

Die signifikante Assoziation von chronischen Erkrankungen wie Polyneuropathie, Osteoporose und Hypothyreose zur mittelgradigen Proteinurie leitet sich bei niedrigen Fallzahlen am ehesten vom erhöhten Alter der betroffenen Patienten ab. Bezüglich der Osteoporose ist zudem eine Induktion durch den von Tenofovir ausgelösten Phosphatverlust denkbar, so dass dadurch der Effekt von Tenofovir auf die Proteinurie abgebildet wird.

Die Tendenz zur mittelgradigen Proteinurie bei Z.n. C2-Abusus bzw. – allgemeiner gefasst – bei Patienten mit Substanzabusus (hierunter fallen hauptsächlich Alkoholiker, aber auch Patienten mit Kokain-, Ketamin- oder Benzodiazepin-Abusus) erklärt sich am ehesten am bereits im Hepatitis-C-Kapitel erläuterten erhöhten Risikoverhalten, ungesundem Lebenswandel und daraus folgenden Komorbiditäten, was zu einer mittelgradigen Proteinurie führen kann. Die direkte nephrotoxische Wirkung von Heroin- bzw. Kokaingebrauch wurde bereits im Bezug auf Hepatitis C erläutert [222].

4.4 Fehlende Leitlinien

Aufgrund des bereits mehrfach erläuterten Zusammenhangs zwischen HIV-Infektion und Nierenerkrankungen im Hinblick auf Krankheitsverlauf und mögliche Komplikationen müssen verschiedene Aspekte berücksichtigt werden: Da Infektiologen wie z.B. in der HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums der LMU München neben der HIV-Infektion auch für viele weitere Aspekte der Behandlung ihrer Patienten verantwortlich sind, sind sie in der äußerst wichtigen Position, potentielle Risikopatienten zu identifizieren und zeitnah präventive bzw. therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Aus diesem Grund ist ein umfassendes Verständnis von Genese, Epidemiologie, Screeningmethoden und Therapieoptionen von Nierenerkrankungen notwendig [100]. Da es sich hierbei weiterhin um ein relativ neues Forschungsfeld handelt, mangelt es momentan an klaren evidenzbasierten Richtlinien, wie diese Patienten optimal behandelt werden können. Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Beobachtungen und gezogenen Schlussfolgerungen sollen daher als Hilfestellung für künftige Therapieentscheidungen dienen.

Die aktuell bereits große und künftig weiter zunehmende Bedeutung klassischer internistischer Komorbiditäten wie z.B. einer durch Proteinurie angezeigten chronischen Nierenschädigung wurde bereits ausführlich erläutert. Umso erstaunlicher ist es, dass die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften bislang nur wenige konkrete Handlungsanweisungen bei Auftreten einer Proteinurie bei HIV-positiven Patienten geben. Momentan liegen zum einen die Guidelines zum Management chronischer Nierenerkrankungen bei HIV-positiven Patienten der Infectious

Diseases Society of America von 2005 [100] sowie die Empfehlungen der European AIDS Clinical Society vom November 2015 [99] vor.

Gupta et al. empfehlen ein routinemäßiges Screening auf bestehende Nierenerkrankungen mittels Urin-Stix für Proteinurie und eine Berechnung der Nierenfunktion auf dem Boden der Kreatinin-Clearance oder GFR, auch vor dem Hintergrund einer möglichen Dosisanpassung der antiretroviralen Therapie oder notwendiger Komedikation bei verminderter Nierenfunktion. Die Autoren empfehlen bei Fehlen initialer Proteinurie in der Folge ein jährliches Screening für Hochrisikopatienten – Afroamerikaner, Patienten mit verminderter CD4-Zellzahl oder nachweisbarer HIV-RNA im peripheren Blut, sowie Patienten mit Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie oder Hepatitis-C-Koinfektion. Patienten mit initialem Nachweis einer Proteinurie im Urinstix oder einer eingeschränkten Nierenfunktion sollten zusätzlich einer quantitativen Urinuntersuchung mit genauer Bestimmung der Proteinurie sowie einer Sonographie der Nieren und ggf. einer Nierenbiopsie unterzogen sowie an den Nephrologen überwiesen werden [100].

Patienten unter cART, die die potentiell nephrotoxischen Wirkstoffe Tenofovir bzw. Indinavir enthält, wird ein Monitoring der Nierenfunktion im Abstand von zwei Jahren empfohlen. Die beeinflussbaren Risikofaktoren wie z.B. arterielle Hypertonie sollten minimiert werden, in diesem Fall bevorzugt durch ACE-Hemmer [100].

Diese bisher bestehenden Empfehlungen sollen nun mit den hier gewonnenen Ergebnissen in Einklang gebracht und um eigene Vorschläge ergänzt werden.

Zunächst geht es um die Frage, welche Parameter als Korrelat einer möglichen Nierenschädigung herangezogen werden. Im Folgenden soll erläutert werden, weswegen neben der vielfach durchgeführten Berechnung der GFR eine zusätzliche quantitative Proteinuriebestimmung ebenfalls notwendig ist.

In der englischsprachigen Literatur wird von „Chronic Kidney Disease“ gesprochen, welche nach Maßgabe der National Kidney Foundation als nachgewiesene Nierenschädigung von ≥ 3 Monaten Dauer definiert wird [228]. Die Stadieneinteilung erfolgt parallel zur Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz, basierend auf der Berechnung der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault [229]. Die Beschränkungen und Nachteile einer auf Serum-Kreatinin basierenden Berechnung der Nierenfunktion (bspw. Überschätzung der Nierenfunktion bei geringer Muskelmasse, Kreatininanstieg erst nach Verlust von 50% der Nierenfunktion) sind weithin bekannt; zudem sind diese Berechnungen für HIV-positive Patienten bislang nicht validiert, so dass keine endgültige Aussage über die bevorzugte Berechnungsformel getroffen werden kann. Die Einteilung der Nierenerkrankung bei HIV-Patienten nach den Guidelines der European AIDS

Clinical Society beinhaltet daneben auch andere Marker einer Nierenschädigung, bevorzugt die Proteinurie, alternativ auch Albuminurie [99].

Aufgrund der hier beobachteten hohen Prävalenz der mittelgradigen Proteinurie unter HIV-positiven Patienten reicht in diesem besonderen Kollektiv eine ausschließliche Bestimmung der eGFR nicht aus; vielmehr sollte bis zur endgültigen Klärung der klinischen Relevanz der mittelgradigen Proteinurie eine routinemäßige quantitative Proteinbestimmung aus dem Urin bei Erstkontakt stattfinden. Die Intervalle, in denen Verlaufskontrollen erfolgen sollen, richten sich nach den im Rahmen des Erstkontakts in der Ambulanz erhobenen eGFR- und Proteinurie-Werten sowie nach dem individuellen Risikoprofil für die Entwicklung einer Nierenerkrankung (Alter, cART, Immunstatus, Komorbiditäten, Komedikation).

Durch dieses Vorgehen könnten mögliche renale Komplikationen rechtzeitig erkannt werden; sollte die mittelgradige Proteinurie in prospektiven Studien eine Vorstufe solcher Komplikationen darstellen, könnte sogar vor dem Eintreten einer Nierenschädigung adäquat reagiert werden.

Die Vorteile eines möglichst frühzeitigen Entdeckens einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung, idealerweise im Stadium I bzw. II, haben sich bereits eindrucksvoll analog im Falle der diabetischen Nephropathie gezeigt: Hier zeigte sich eine deutliche Assoziation zwischen Mikroalbuminurie und späterem Auftreten einer ausgeprägten Proteinurie sowie deutlich gesteigerter Mortalität [230]. Die Früherkennung und konsequente Behandlung von Mikro- bzw. Makroalbuminurie kann ein Fortschreiten der Nierenschädigung verhindern [231].

Da HIV-Patienten im Gegensatz zu Diabetikern anstatt einer Albuminurie eher eine tubulär bedingte Proteinurie aufweisen, sollte bei Ihnen aktiv für eine Proteinurie gescreent werden. Für den Nutzen einer frühzeitigen Erkennung der mittelgradigen Proteinurie und einer adäquaten Therapie sprechen verschiedene Indizien, die sich auf Erfahrungen mit Patienten mit HIV-assoziiierter Nephropathie gründen: Für eine frühzeitige Behandlung spricht unter anderem der Fallbericht von Winston et al., die histologisch eine nahezu komplette Restitutio ad integrum nach Einleitung einer antiretroviralen Therapie bei HIVAN feststellten [232]. Szczech et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen verlangsamtem Fortschreiten HIV-bezogener Nephropathien wie der HIVAN und einer Therapie mit Proteaseinhibitoren und Prednison [233], auch in einer Studie von Wali zeigte ein HIVAN-Patient nach Beginn einer antiretroviralen Therapie sowohl klinische Verbesserung im Sinne von normalisierter Proteinurie und eGFR wie auch histologische Verbesserung von Glomerula und Tubuli [234]. Frühzeitige Interventionen mit Wiederherstellung von Nierenfunktion und -architektur wie in

den oben genannten Beispielen ist nur bei aktivem Proteinurie-Screening HIV-Infizierter möglich.

Die Bedeutung einer Proteinurie – mit oder ohne begleitende Erhöhung des Serumkreatinins – für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz wurde bereits mehrfach beschrieben [212, 235]. In der vom CDC gesponserten HIV Epidemiology Research Study Group zeigte sich bei HIV-positiven Frauen sowohl initial als auch im Verlauf eine höhere Prävalenz von Proteinurie im Vergleich zu übernormwertigem Serum-Kreatinin [236], was die Notwendigkeit einer zusätzlichen routinemäßigen quantitativen Proteinbestimmung zur Früherkennung erneut unterstreicht.

Schließlich empfehlen auch andere Autoren eine quantitative Proteinurie-Bestimmung: Jotwani et al. beschreiben einen zunehmenden Zusammenhang zwischen vermehrter Proteinurie und dem Auftreten eines Nierenversagens (ESRD) und empfehlen explizit eine simultane Anwendung von GFR und Proteinurie zur Risikostratifizierung der ESRD bei HIV-positiven Patienten [237]. Da zur Berechnung der GFR an zusätzlichen Laboruntersuchungen nur eine Serum-Kreatinin-Bestimmung notwendig ist, ist eine solche simultane Anwendung mit nur minimalem Mehraufwand verbunden und daher zu diskutieren.

Eine quantitative Proteinbestimmung anstatt eines Urin-Stix ist trotz des geringen Mehraufwands aus mehreren Gründen sinnvoll, vor allem vor dem Hintergrund, dass der Urin-Stix im Gegensatz zur quantitativen Untersuchung nur Albumin identifiziert. Zudem enthält beispielsweise das von Gupta vorgeschlagene Screening initial nur einen Urin-Stix; aufgrund der mangelnden Sensitivität – „+“ im Urin-Stix entspricht einem Eiweiß-Kreatinin-Quotienten von ca. 300 mg/g [238] – bleiben zahlreiche mittelgradige Proteinurien im Bereich 100-300 mg/g unentdeckt, was aufgrund der hohen Prävalenz der mittelgradigen Proteinurie, gerade im Bereich 100-300 mg/g Kreatinin, äußerst kritisch zu bewerten ist. Sollte sich für die mittelgradige Proteinurie eine klinische Relevanz mit therapeutischen Konsequenzen ergeben, sind von Beginn an quantitative Methoden empfehlenswert, um falsch-negative Befunde zu minimieren und alle Patienten einer geeigneten Therapie zuführen zu können.

Zusätzlich stellt das Screening für Albumin- und Proteinurie eine geeignete Methode dar, um Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu identifizieren [239, 240]. Bei zukünftig weiter zunehmendem Durchschnittsalter der HIV-positiven Bevölkerung und der einhergehenden Tendenz zu Multimorbidität spricht dies nicht nur aus nephrologischer, sondern auch aus kardiologischer Sicht für eine standardmäßige Implementierung einer quantitativen Albumin- und/oder Proteinbestimmung aus dem Urin in die Routineuntersuchungen.

4.5 Mittelgradige Proteinurie als Prädiktor renaler Dysfunktion

Aufgrund der zunehmenden Prävalenz nephrologischer Erkrankungen in der HIV-positiven Bevölkerung – je nach Autor besteht dafür ein Lebenszeitrisko von 5-15% [241], in manchen Fällen sogar 30% [212] – besteht ein wachsender Bedarf für spezifische, sensitive, kostengünstige und einfach durchzuführende Testverfahren. Mehrere Biomarker stehen bereits zu Verfügung: Einerseits aus Patientenserum gewonnene Werte wie Kreatinin oder Cystatin C, auf der anderen Seite Urinuntersuchungen wie die qualitative oder quantitative Bestimmung der Protein- bzw. Albuminausscheidung.

Trotz der ausgedehnten Nutzung von Serum-Kreatinin zur Berechnung der GFR im klinischen Alltag wurde das Verfahren – neben aller bereits bekannten Nachteile – bei HIV-positiven Patienten bislang nicht validiert [242]. Zudem können die Ergebnisse durch Rilpivirin, Cobicistat, Dolutegravir und Ritonavir beeinflusst werden; deren Einnahme vermindert die tubuläre Kreatinin-Sekretion [243]. Cystatin C als sensitivere Alternative bei HIV-positiven Patienten hat neben den signifikant höheren Kosten den Nachteil, durch systemische Entzündungen potentiell verfälscht zu werden [68], auch eine Beeinflussung durch hohe Viruslast wird beschrieben [244]. Ein Vorteil der Cystatin-C-Bestimmung gegenüber dem Serum-Kreatinin bei HIV-positiven Patienten konnte in Studien nicht nachgewiesen werden [245].

Ein Screening von Proteinurie bzw. Albuminurie stellt dagegen eine geeignete Möglichkeit dar, Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen zu identifizieren, da sowohl eine isolierte Proteinurie als auch eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer stärkeren Progression der Patienten in Hinblick auf die Entwicklung von AIDS und Tod assoziiert sind [236, 246]. Aus diesem Grund ist es wichtig, mittels eines einfach durchzuführenden Tests frühzeitig potentiell gefährdete Patienten zu erkennen und Präventionsmaßnahmen einzuleiten.

Das Screening für eine mittelgradige Proteinurie als Methode der Wahl zur Identifikation gefährdeter Patienten innerhalb des Kollektivs der HIV-Positiven bietet noch weitere Vorteile: Zunächst muss das Verfahren aufgrund der weltweiten Verbreitung, vor allem auch in weniger entwickelten Ländern der Erde einfach durchzuführen und kosteneffektiv sein. Ein weiterer Vorteil der Urinuntersuchung gegenüber einer Blutentnahme besteht im zwar geringen, jedoch unbestreitbar vorhandenen Infektionsrisiko des Laborpersonals durch Nadelstichverletzungen bei HIV-positiven Blutproben. Dieses Problem besteht vor allem in Ländern der Dritten Welt mit geringeren Hygienestandards, unzureichender technischer Ausstattung und oftmals nicht verfügb- bzw. bezahlbarer Postexpositionsprophylaxe.

Nach einigen Autoren ist die alleinige Bestimmung des Protein-Kreatinin- bzw. Albumin-Kreatinin-Ratios im Urin nicht ausreichend sensitiv, um eine Dysfunktion des proximalen Tubulus zu detektieren. Empfohlene Marker sind nach ihrer Auffassung N-acetyl- β -d-Glucosaminidase (NGAL) bzw. Retinol-bindendes Protein im Urin [247]. Desweiteren wurden Proteine mit geringem Molekulargewicht wie β 2-Mikroglobulin und Neutrophilengelatinase-assoziiertes Lipocalin als Marker einer tubulären Dysfunktion untersucht [68]. Eine vermehrte Ausscheidung von N-acetyl- β -d-Glucosaminidase deutet eher auf eine Schädigung als auf eine Dysfunktion der Tubuluszellen hin [248], zudem kann die Ausscheidung des Enzyms auch bei glomerulärer Beteiligung wie z.B. bei diabetischer Nephropathie erhöht sein [249].

Eine Zunahme der Konzentration von Retinol-bindendem Protein im Urin deutet auf eine Abnahme des tubulären Transports [133, 250]; eine Abnahme der Sensitivität ist bei Vitamin-A-Mangel beschrieben.

Der vermehrte Nachweis von β 2-Mikroglobulin im Urin deutet eine Dysfunktion des proximalen Tubulus an, weswegen er sich grundsätzlich als Indikator einer Proteinurie tubulären Ursprungs eignet [251]. Problematisch stellen sich mögliche Verfälschungen aufgrund unterschiedlicher pH-Werte und enzymatischer Reaktionen dar [247].

Erhöhte Konzentrationen von Neutrophilengelatinase-assoziiertem Lipocalin finden sich bei gesteigerter Proteinurie und abnehmender Nierenfunktion im Urin. Bei HIV-positiven Patienten korrelierten hohe Urinkonzentrationen mit HIV-assoziiierter Nephropathie [252]. Nachteilig erweist sich die extrarenale Produktion von NGAL im Rahmen systemischer Inflammation, welche zu falsch-positiven Ergebnissen führen kann [253]. Dieser Nachteil fällt vor allem bei Patienten mit chronischen Infektionen wie HIV stärker ins Gewicht.

Weitere in der Literatur diskutierte Biomarker für eine Nierenschädigung sind die Glutathion S-Transferase als spezifischster und sensitivster Marker einer tubulären Schädigung, das Leber-Typ Fettsäurebindungsprotein, Kidney injury molecule 1, Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1, Interleukin 18 und Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1 [254].

Allerdings erfüllt die Bestimmung all dieser Parameter nicht die Anforderung, ein einfach und kostengünstig durchzuführendes sowie weit verbreitetes Verfahren zu sein. Vor dem Hintergrund der hohen und in Zukunft weiter steigenden Prävalenz, auch und gerade in Ländern mit begrenzten finanziellen Ressourcen, sind diese Voraussetzungen jedoch unabdingbar.

In den Empfehlungen der KDIGO wird für die Einschätzung der Schwere einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung neben der Berechnung der GFR die quantitative Bestimmung der

Albuminurie anstatt der Proteinurie empfohlen [228], vor allem wegen der Rolle der Albuminurie als Prädiktor verschiedener Komorbiditäten wie terminalem und akutem Nierenversagen, einer fortschreitenden chronischen Niereninsuffizienz [255]. Allerdings bestehen diese Empfehlungen für die Normalbevölkerung. Bei HIV-positiven Patienten kommt es allerdings vermehrt zu einer Proteinurie mit Erhöhung der renalen Gesamteiweißausscheidung ohne vermehrte Albuminurie [256]. Desweiteren wurde für diese spezielle Gruppe der Zusammenhang zwischen Proteinurie und verschiedensten Komorbiditäten in den Vorkapiteln ausführlich dargelegt, so dass bei Patienten mit HIV die routinemäßige Proteinurie-Bestimmung der Albumin-Bestimmung im Urin vorzuziehen ist [99]. Zu klären ist in diesem Zusammenhang, ob die mittelgradige Proteinurie zum einen eventuell einen sehr frühen Prädiktor für eine Nierenschädigung, oder allgemein vermehrte Morbidität oder Mortalität der betroffenen Patienten darstellt. Sollte dies zutreffen, muss evaluiert werden, ob eine frühe Intervention sinnvoll ist und worin diese bestehen soll. Hinsichtlich der Bedeutung der mittelgradigen Proteinurie für den weiteren Krankheitsverlauf sind prospektive Studien wünschenswert.

4.6 Limitationen

Eine wie in der vorliegenden Dissertation durchgeführte retrospektive Beobachtungsstudie kann Hypothesen nicht kausal widerlegen oder beweisen, sondern nur signifikante Assoziationen aufzeigen. Zum Nachweis der kausalen Bedeutung der mittelgradigen Proteinurie für den Krankheitsverlauf ist dagegen eine prospektive Studie wünschenswert. In Anbetracht der Tatsache, dass die Daten dieser Studie für eine künftige prospektive Kohortenstudie verwendet werden, ist die Grundlage dafür bereits geschaffen. Bis zur Fertigstellung dieser und weiterer prospektiver Studien, die sich mit der Bedeutung der mittelgradigen Proteinurie bei HIV-positiven Patienten auseinandersetzen, sollten allerdings auch die aus bisherigen Beobachtungs- und Querschnittsstudien gewonnenen Erkenntnisse genutzt und Therapieentscheidungen pragmatisch auch auf der Basis retrospektiver Datenanalysen gefällt werden. Sollte sich die klinische Relevanz der mittelgradigen Proteinurie in prospektiven Beobachtungsstudien bewahrheiten, könnte die Wirksamkeit verschiedener Therapieansätze in prospektiven Interventionsstudien überprüft werden.

Der retrospektiven Datenanalyse wohnt eine weitere Limitation inne. Im Falle von fehlenden Labor-, Gewichts- oder Blutdruckwerten wendeten wir das im Methodenteil (s. Kapitel 2.2) ausführlich beschriebene Verfahren der Interpolation zur Vermeidung größerer Lücken im Datensatz an. Dieses Verfahren ist im Bereich des wissenschaftlichen Arbeitens weit verbreitet und häufig genutzt. Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, konnte per definitionem kein Einfluss von außen auf diese Datenlücken genommen werden, so dass die Interpolation

einen guten Kompromiss zwischen Vollständigkeit und Qualität der Daten darstellt. So wurde beispielsweise das Körpergewicht nicht in allen Fällen routinemäßig im 3-monatigen Turnus erfragt. Bei fehlenden Kontraindikationen wie z.B. schweren Erkrankungen im Intervall oder einer relevanten Medikamentenumstellung konnte jedoch aus den Werten am vorangegangenen und nachfolgenden Termin der Mittelwert gebildet werden, um eine realistische Abbildung des Körpergewichts zu erhalten.

Eine letzte, dem retrospektiven Studiendesign innewohnende Einschränkung ist die Tatsache, dass die 490 Patienten der Infektionsambulanz der LMU München, die Eingang in die Studie fanden, von verschiedenen Ärzten behandelt und dokumentiert wurden. Dabei wurden je nach behandelndem Arzt unterschiedliche Maßstäbe für die Dokumentation der Befunde angelegt, die Interpretationsspielraum zulassen. So besteht keine klare Definition, wann ein Patient als „komorbiditäts-frei“ klassifiziert wurde, oder ob z.B. Husten als Atemwegsinfekt gewertet wurde. Diese Problematik wurde bereits in der Diskussion der Ergebnisse der univariaten Analyse in Kapitel 4.3 angesprochen. Für sämtliche Modelle der multivariaten Regression wurden daher ausschließlich dichotome Variablen ohne Interpretationsspielraum bzw. eindeutige Labor- und Messwerte verwendet. Eine Beeinflussung dieser Ergebnisse durch subjektive Einschätzungen oder interindividuell unterschiedliche Dokumentation konnte somit ausgeschlossen werden.

Auffallend ist die Häufung der verwendeten Datensätze gegen Ende des Beobachtungszeitraums von Januar 2009 bis Februar 2011. Dies begründet sich durch etliche Erstvorstellungen und auch -diagnosen; per definitionem wurden Patienten erst nach dem zweiten regulären Ambulanzbesuch eingeschlossen. Desweiteren fanden sich zu Beginn des Beobachtungszeitraums zahlreiche lückenhafte Datensätze; bei zunehmendem Verständnis der Problematik verbesserte sich auch die Qualität der Datenerhebung, so dass in Übereinstimmung mit der gewählten Methodik (s. Kapitel 2.2) bevorzugt auf die vollständigen Datensätze zugegriffen wurde. Die Implementierung einer vollständigen und bestmöglichen Datenerhebung in die Ambulanzroutine erfolgte im 3. Quartal 2010; dies erklärt die hohe Zahl der (nun vollständigen und daher genutzten) Datensätze aus dem Folgequartal IV/2010. Dabei finden sich, wie in Kapitel 3.1 dargelegt, bei Überprüfung der medianen Proteinurie keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Quartalen, so dass es keine Hinweise auf Verzerrung der Ergebnisse durch subjektive Selektion bestimmter Quartale gibt.

Eine abschließende Limitation besteht in der Studienpopulation von 517 Patienten, von den 490 in die endgültige statistische Analyse eingeschlossen wurden. Bei einem Kollektiv dieser Größe muss ein random error als Ursache der obigen Ergebnisse in Betracht gezogen werden. Dies bedeutet, dass geringe Unterschiede statistische Signifikanz erreichen, ohne klinisch relevant zu

sein. Dies gilt aufgrund der klaren Abgrenzung voneinander weniger bei dichotomen oder kategorialen Variablen, als vielmehr bei der Bewertung von linearen Variablen. Vor allem für die lineare Variable „Alter in Jahren“ ergibt beispielsweise ein Jahr Altersunterschied nur minimale Effekte; allerdings wurden verschiedene Verfahren angewandt, um die klinische Bedeutung dieser auf den ersten Blick minimalen Unterschiede zu verdeutlichen. Die Aufteilung des Patientenkollektivs in Altersgruppen veranschaulicht das zunehmende Risiko einer mittelgradigen Proteinurie in höherem Alter. Ebenso erfolgte die Aufteilung des Kollektivs am Altersmedian von 45 Jahren und somit die Umwandlung der kontinuierlichen in eine dichotome Variable. Die anschließende erneute Berechnung des pathophysiologisch begründeten Modells mit nahezu identischen Ergebnissen unterstreicht die klinische Bedeutung des zunehmenden Alters.

Die Robustheit der Ergebnisse wird zudem von der Tatsache gestützt, dass in verschiedenen multivariaten Modellen identische Risikofaktoren identifiziert wurden; zudem bestätigten sich hier die mittels univariater Analyse identifizierten Risikofaktoren (mit Ausnahme von Nevirapin, welches vor allem Patienten mit metabolischem Risikoprofil und niedriger CD4-Zellzahl verabreicht wird und damit allgemein mit erhöhter Komorbidität vergesellschaftet ist). Dies unterstreicht zusätzlich ihre Validität.

Zusätzlich ist der hier vorliegende Datensatz mit genauer Analyse aller 490 Patienten, exakten demographischen, epidemiologischen und HIV-spezifischen Daten, Komorbiditäten und Komedikation zum Zeitpunkt des Ambulanzbesuchs sowie in den zwei vorhergehenden Jahren sowie den Befunden bildgebender Verfahren in diesem Zeitraum im Setting der Infektionsambulanz des Universitätsklinikums der LMU München im Hinblick auf Qualität und Quantität bislang in der publizierten Literatur einzigartig.

5. Zusammenfassung

Eine mittelgradige Proteinurie tritt bei über der Hälfte der beobachteten HIV-positiven Patienten auf und stellt dabei einen möglichen Prädiktor für renale Dysfunktion dar.

Signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie sind in der multivariaten Analyse Alter, eine CD4-Zellzahl $<350/\mu\text{l}$, eine Erkrankung im CDC-Stadium 2 oder 3, ein erhöhter mittlerer Blutdruck, aktueller Nikotinabusus, ein BMI <25 bzw. >30 , die Einnahme von Tenofovir und eine cART ≥ 10 Jahre. Entscheidend ist, diese Ergebnisse im Hinblick auf ihren möglichen Effekt auf den weiteren Krankheitsverlauf einzuordnen. Die

mögliche klinische Relevanz einer mittelgradigen Proteinurie sollte daher schnellstmöglich mithilfe prospektiver Studien eruiert werden.

Ziel muss anschließend eine Minimierung der beeinflussbaren Risikofaktoren sein, insbesondere ein früherer Therapiestart, Nutzung eines nicht-nephrotoxischen Therapieregimes, konsequente Blutdruckeinstellung und Raucherentwöhnung sind hier zu nennen. Dabei müssen insbesondere bei der Entscheidung zum Therapiestart und der Auswahl des antiretroviralen Therapieregimes Patienten-spezifische Unterschiede berücksichtigt und der Nutzen gegen mögliche unerwünschte Wirkungen abgewogen werden.

Desweiteren stellt die mittelgradige Proteinurie einen zuverlässigen, verbreitet verfügbaren und kostengünstigen Biomarker dar, um das zunehmende Problem langfristiger Nebenwirkungen der HIV-Infektion bzw. der cART im Hinblick auf nephrologische Komorbiditäten frühzeitig zu detektieren.

Zudem geht es um die Schaffung einer tragfähigen Datenbasis zur mittelgradigen Proteinurie vor dem Hintergrund der aktuell nur eingeschränkt vorhandenen Leitlinien. Nur eine verbesserte Datengrundlage erlaubt die dringend notwendige Implementierung detaillierterer Handlungsanweisungen zur Proteinurie bei HIV-positiven Patienten.

Die hohe Prävalenz der hier beschriebenen mittelgradigen Proteinurie bei HIV-positiven Patienten, ihre mögliche Nutzung als Parameter zur Früherkennung potentieller nephrologischer Folgeerkrankungen sowie die große Bedeutung solcher Komorbiditäten für den weiteren Krankheitsverlauf stellen die zentralen Herausforderungen dar, sowohl für Ärzte in der täglichen Behandlung ihrer HIV-positiven Patienten, als auch in der klinischen Forschung. Das Hauptziel muss die rasche Identifikation renal gefährdeter Patienten sein, bevor es zu relevanten Einschränkungen ihrer Nierenfunktion kommt. Dafür könnte die mittelgradige Proteinurie einen entscheidenden Parameter darstellen. Den nächsten Schritt stellen anschließend geeignete Maßnahmen zur Prävention dieser Nierenschäden sowie deren Implementierung in die aktuellen Leitlinien dar. Hier besteht weiterhin intensiver Forschungs- und Handlungsbedarf.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
akt.	aktuell
aOR	adjusted Odds Ratio
arith.	arithmetisch
art.	arteriell
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1
ATP	Adenosintriphosphat
ATV	Atazanavir
AWI	Atemwegsinfekt
BASIC	Boosted Atazanavir or Saquinavir Induced Lipid Change Trial
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
C2	Ethanol
ca.	circa
cART	Combination anti-Retroviral Therapy
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4/8	Cluster of Differentiation 4/8
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Konfidenzintervall (Confidence interval)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CT	Computertomographie
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
D	Deutschland
D:A:D	Data Collection on Adverse Events of anti-HIV Drugs
diast.	diastolisch
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
EACS	European AIDS Clinical Society
ED	Erstdiagnose
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
eGFR	geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
ESRD	End Stage Renal Disease
et al.	et alii
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HAV	Hepatitis-A-Virus
HbA1c	Hämoglobin A1c
HBc	Hepatitis-B-Core Protein
HBs	Hepatitis-B-Surface Protein
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCT	Hydrochlorothiazid
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIVAN	HIV-assoziierte Nephropathie
i.v.	intravenös
incl.	inklusive
INSIGHT	International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials

J.	Jahre
kDa	Kilodalton
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
LAMP-IS	Linux/Apache/MySQL/PHP-Informationssystem
LIFE	Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
ln	natürlicher Logarithmus
MCV	Mean Corpuscular Volume
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramm
Mio.	Million
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MRV	Maraviroc
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NGAL	N-acetyl- β -d-Glucosaminidase
NKF	National Kidney Foundation
NNRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
OR	Odds Ratio
PatID	Patienten-Identifikationsnummer
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDE	Phosphodiesterase
PI	Proteaseinhibitor
PNP	Polyneuropathie
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RAL	Raltegravir
REACH	Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health
RENAAL	Reduction in Endpoints in non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Blutdruck
s.	siehe
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SIV	Simianes Immundefizienz-Virus
START	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment
STD	Sexually Transmitted Disease
syst.	systolisch
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat
U/l	Units pro Liter
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
v.a.	vor allem
VIF	Varianzinflationsfaktor
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem
γ GT	γ -Glutamyltransferase
μ l	Mikroliter

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema des HI-Virus

Abbildung 2: Der natürliche Verlauf einer HIV-Infektion

Abbildung 3: Entwicklung der Anzahl mit HIV lebender Menschen

Abbildung 4: HIV-Neuinfektionen und AIDS-assoziierte Todesfälle

Abbildung 5: Menschen mit HIV, nach WHO-Regionen getrennt

Abbildung 6: Eingabemaske von EpiInfo

Abbildung 7: Verteilung des Patientenkollektivs im Hinblick auf die Proteinurie

Abbildung 8: Verteilung der Patientenzahlen über die Quartale mit Darstellung von Median und arithmetischem Mittel der Proteinurie

Abbildung 9: Ethnische Zugehörigkeit des Patientenkollektivs

Abbildung 10: Herkunft aller HIV-positiven Patienten

Abbildung 11: Herkunft HIV-positiver Männer

Abbildung 12: Herkunft HIV-positiver Frauen

Abbildung 13: Verteilung der Risikogruppen innerhalb des Kollektivs

Abbildung 14: Risikogruppenverteilung der männlichen Patienten

Abbildung 15: Risikogruppenverteilung der weiblichen Patienten

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Überblick über klinische Kategorien der CDC-Klassifikation
Tabelle 2:	Einteilung der HIV-Erkrankung in CDC-Stadien
Tabelle 3:	Intervallskalierte Patientencharakteristika und Assoziation mit mittelgradiger Proteinurie
Tabelle 4:	Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie - Demographische Daten
Tabelle 5:	Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie - HIV-spezifische Daten
Tabelle 6:	Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie - Antiretrovirale Therapie (Einschluss aller Patienten, N=490)
Tabelle 7:	Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie - Antiretrovirale Therapie (ausschließlich therapienaive Patienten, N=442)
Tabelle 8:	Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie - Komedikation
Tabelle 9:	Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie - Komorbiditäten
Tabelle 10:	Patientencharakteristika und univariate Analyse der Risikofaktoren für mittelgradige Proteinurie - Laborwerte
Tabelle 11:	Best-Subsets-Modell der multivariaten logistischen Regression für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie
Tabelle 12:	Pathophysiologisch orientiertes Modell nach manueller Reduktion und Ausschluss von Confounding
Tabelle 13:	Reduziertes Modell unter Einschluss der Interaktionsterme
Tabelle 14:	Reduziertes Modell mit Interaktionen, Darstellung der Contrast Estimates
Tabelle 15:	Reduziertes Modell mit Interaktionen, Darstellung der Contrast Estimates. Dichotome Darstellung des Alters

9. Literaturverzeichnis

1. Centers for Disease Control, *Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1982. **31**(37): p. 507-8, 513-4.
2. Gottlieb, M.S., *Pneumocystis pneumonia--Los Angeles*. 1981. Am J Public Health, 2006. **96**(6): p. 980-1; discussion 982-3.
3. Gottlieb, M.S., et al., *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency*. N Engl J Med, 1981. **305**(24): p. 1425-31.
4. Masur, H., et al., *An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction*. N Engl J Med, 1981. **305**(24): p. 1431-8.
5. Koch, K.L., et al., *Cryptosporidiosis in a patient with hemophilia, common variable hypogammaglobulinemia, and the acquired immunodeficiency syndrome*. Ann Intern Med, 1983. **99**(3): p. 337-40.
6. Centers for Disease Control, *Persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1982. **31**(19): p. 249-51.
7. Centers for Disease Control, *Update on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons--United States*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1982. **31**(22): p. 294, 300-1.
8. Marx, J.L., *New disease baffles medical community*. Science, 1982. **217**(4560): p. 618-21.
9. Barre-Sinoussi, F., et al., *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science, 1983. **220**(4599): p. 868-71.
10. Gallo, R.C., et al., *Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS*. Science, 1984. **224**(4648): p. 500-3.
11. Gallo, R.C., et al., *Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science, 1983. **220**(4599): p. 865-7.
12. Clavel, F., et al., *Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS*. Science, 1986. **233**(4761): p. 343-6.
13. Gao, F., et al., *Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes*. Nature, 1999. **397**(6718): p. 436-41.
14. Gao, F., et al., *An isolate of human immunodeficiency virus type 1 originally classified as subtype I represents a complex mosaic comprising three different group M subtypes (A, G, and I)*. J Virol, 1998. **72**(12): p. 10234-41.
15. Hahn, B.H., et al., *AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications*. Science, 2000. **287**(5453): p. 607-14.
16. Zhu, T., et al., *An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic*. Nature, 1998. **391**(6667): p. 594-7.
17. International Committee on Taxonomy of Viruses. *ICTV Virus Taxonomy: 2011 Release (current)*. 2011. Zuletzt aufgerufen am 2.10.2012 unter: <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2011>
18. Coffin, J., S. Hughes, and H. Varmus. *Retroviruses. The Place of Retroviruses in Biology*. 1997. Zuletzt aufgerufen am 3.10.2012 unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19382/>
19. Division of AIDS - National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *HIV Sequence Compendium 2008*. 2008. Zuletzt aufgerufen am 2.10.2012 unter: <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/COMPENDIUM/2008/frontmatter.pdf>
20. Chan, D.C., et al., *Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein*. Cell, 1997. **89**(2): p. 263-73.
21. Kowalski, M., et al., *Functional regions of the envelope glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1*. Science, 1987. **237**(4820): p. 1351-5.
22. Lu, M., S.C. Blacklow, and P.S. Kim, *A trimeric structural domain of the HIV-1 transmembrane glycoprotein*. Nat Struct Biol, 1995. **2**(12): p. 1075-82.
23. US National Institute of Health. *How HIV causes AIDS*. 2004. Zuletzt aufgerufen am 30.7.2013 unter:

- <http://web.archive.org/web/20050531012945/http://www.niaid.nih.gov/factsheets/howhiv.htm>
24. Wyatt, R. and J. Sodroski, *The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens*. Science, 1998. **280**(5371): p. 1884-8.
 25. Coakley, E., C.J. Petropoulos, and J.M. Whitcomb, *Assessing chemokine co-receptor usage in HIV*. Curr Opin Infect Dis, 2005. **18**(1): p. 9-15.
 26. Deng, H., et al., *Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1*. Nature, 1996. **381**(6584): p. 661-6.
 27. Feng, Y., et al., *HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor*. Science, 1996. **272**(5263): p. 872-7.
 28. Telesnitsky, A. and S.P. Goff, *Reverse Transcriptase and the Generation of Retroviral DNA*, in *Retroviruses*, J.M. Coffin, S.H. Hughes, and H.E. Varmus, Editors. 1997, Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor NY.
 29. Fauci, A.S., et al., *Immunopathogenic mechanisms of HIV infection*. Ann Intern Med, 1996. **124**(7): p. 654-63.
 30. Centers for Disease Control. *HIV/AIDS Surveillance Report. 2010 (Vol. 22)*. 2011. Zuletzt aufgerufen am 3.8.2013 unter: http://www.cdc.gov/hiv/surveillance/resources/reports/2010report/pdf/2010_HIV_Surveillance_Report_vol_22.pdf
 31. Centers for Disease Control. *HIV Transmission Risk*. 2012. Zuletzt aufgerufen am 25.3.2014 unter: <http://www.cdc.gov/hiv/law/pdf/HIVtransmission.pdf>
 32. Cohen, M.S., et al., *Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy*. N Engl J Med, 2011. **365**(6): p. 493-505.
 33. Gershon, R.R., D. Vlahov, and K.E. Nelson, *The risk of transmission of HIV-1 through non-percutaneous, non-sexual modes--a review*. AIDS, 1990. **4**(7): p. 645-50.
 34. Fiebig, E.W., et al., *Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection*. AIDS, 2003. **17**(13): p. 1871-9.
 35. Hecht, F.M., et al., *Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection*. AIDS, 2002. **16**(8): p. 1119-29.
 36. Lazarus, J.V., et al., *The case for indicator condition-guided HIV screening*. HIV Med, 2013. **14**(7): p. 445-8.
 37. Schedel, I., *Pathogenese der HIV-Erkrankung*, in *HIV-Infektion - Pathogenese, Diagnostik und Therapie*, B. Ruf, et al., Editors. 1996, SM-Verlag: Gräfelfing.
 38. Biglino, A., et al., *Serum cytokine profiles in acute primary HIV-1 infection and in infectious mononucleosis*. Clin Immunol Immunopathol, 1996. **78**(1): p. 61-9.
 39. Mackewicz, C.E., et al., *Non-cytolytic CD8 T-cell anti-HIV responses in primary HIV-1 infection*. Lancet, 1994. **344**(8938): p. 1671-3.
 40. O'Brien, T.R., et al., *Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study*. JAMA, 1996. **276**(2): p. 105-10.
 41. Pantaleo, G., et al., *HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease*. Nature, 1993. **362**(6418): p. 355-8.
 42. Centers for Disease Control and National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS. *1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults*. 1992. Zuletzt aufgerufen am 30.7.2013 unter: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
 43. Ray, M., et al., *The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals*. AIDS, 2010. **24**(1): p. 123-37.
 44. Cole, S.R., et al., *Effect of highly active antiretroviral therapy on time to acquired immunodeficiency syndrome or death using marginal structural models*. Am J Epidemiol, 2003. **158**(7): p. 687-94.

45. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, *Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies*. Lancet, 2008. **372**(9635): p. 293-9.
46. Bhaskaran, K., et al., *Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population*. JAMA, 2008. **300**(1): p. 51-9.
47. van Sighem, A.I., et al., *Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals*. AIDS, 2010. **24**(10): p. 1527-35.
48. Simon, V., D.D. Ho, and Q. Abdool Karim, *HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment*. Lancet, 2006. **368**(9534): p. 489-504.
49. World Health Organization - HIV Department. *Core Epidemiological Slides, HIV/AIDS Estimates*. 2013. Zuletzt aufgerufen am 29.12.2013 unter: http://www.who.int/entity/hiv/data/2013_epi_core.ppt
50. UNAIDS. *World AIDS Report*. 2011. Zuletzt aufgerufen am 5.1.2014 unter: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/jc2216_worldaidsday_report_2011_en.pdf
51. North American Cartographic Information Society. *Physical Map of the World*. 2014. Zuletzt aufgerufen am 27.3.2014 unter: http://www.nacis.org/data/world_map/map1/map1_base.jpg
52. Kanwar, Y.S., *Biophysiology of glomerular filtration and proteinuria*. Lab Invest, 1984. **51**(1): p. 7-21.
53. Chesney, R.W., *The idiopathic nephrotic syndrome*. Curr Opin Pediatr, 1999. **11**(2): p. 158-61.
54. Brenner, B.M., *Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease*. Kidney Int, 1983. **23**(4): p. 647-55.
55. Couser, W.G., *New insights into mechanisms of immune glomerular injury*. West J Med, 1994. **160**(5): p. 440-6.
56. Nangaku, M., *Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure*. Intern Med, 2004. **43**(1): p. 9-17.
57. Abuelo, J.G., *Proteinuria: diagnostic principles and procedures*. Ann Intern Med, 1983. **98**(2): p. 186-91.
58. Larson, T.S., *Evaluation of proteinuria*. Mayo Clin Proc, 1994. **69**(12): p. 1154-8.
59. Buzio, C., et al., *Total proteinuria and albuminuria in the course of glomerulonephritis*. Contrib Nephrol, 1981. **26**: p. 103-19.
60. Carroll, M.F. and J.L. Temte, *Proteinuria in adults: a diagnostic approach*. Am Fam Physician, 2000. **62**(6): p. 1333-40.
61. Schurek, H.J., *Mechanisms of glomerular proteinuria and hematuria*. Kidney Int Suppl, 1994. **47**: p. S12-6.
62. Cooper, M.E., et al., *Progression of proteinuria in type 1 and type 2 diabetes*. Diabet Med, 1988. **5**(4): p. 361-8.
63. Obeidat, M., M. Obeidat, and B.J. Ballermann, *Glomerular endothelium: a porous sieve and formidable barrier*. Exp Cell Res, 2012. **318**(9): p. 964-72.
64. Schurek, H.J., et al., *The physiological and pathophysiological basis of glomerular permeability for plasma proteins and erythrocytes*. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1992. **30**(10): p. 627-33.
65. Alt, J.M., et al., *Characteristics of protein excretion in glomerular and tubular disease*. Contrib Nephrol, 1981. **24**: p. 115-21.
66. Garella, S., *Pathophysiology and clinical implications of proteinuria*. Nephrol Dial Transplant, 1990. **5 Suppl 1**: p. 10-5.
67. Massry, S. and R. Glassrock, *Proteinuria*, in *Textbook of nephrology*. 1995, William & Wilkins: Baltimore. p. 602.
68. Post, F.A., C.M. Wyatt, and A. Mocroft, *Biomarkers of impaired renal function*. Curr Opin HIV AIDS, 2010. **5**(6): p. 524-30.

69. Kriz, W. and M. LeHir, *Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models*. Kidney Int, 2005. **67**(2): p. 404-19.
70. Waller, K.V., et al., *Current concepts in proteinuria*. Clin Chem, 1989. **35**(5): p. 755-65.
71. Remuzzi, G., P. Ruggenti, and A. Benigni, *Understanding the nature of renal disease progression*. Kidney Int, 1997. **51**(1): p. 2-15.
72. Randall, R.E., et al., *Manifestations of systemic light chain deposition*. Am J Med, 1976. **60**(2): p. 293-9.
73. Bagshaw, S.M., et al., *Urinary biomarkers in septic acute kidney injury*. Intensive Care Med, 2007. **33**(7): p. 1285-96.
74. Herget-Rosenthal, S., et al., *Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis*. Clin Chem, 2004. **50**(3): p. 552-8.
75. El-Achkar, T.M. and X.R. Wu, *Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector?* Am J Kidney Dis, 2012. **59**(3): p. 452-61.
76. Kumar, S. and A. Muchmore, *Tamm-Horsfall protein--uromodulin (1950-1990)*. Kidney Int, 1990. **37**(6): p. 1395-401.
77. Rampoldi, L., et al., *The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease*. Kidney Int, 2011. **80**(4): p. 338-47.
78. van der Velde, M., et al., *Screening for albuminuria identifies individuals at increased renal risk*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(4): p. 852-62.
79. Matsushita, K., et al., *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. Lancet, 2010. **375**(9731): p. 2073-81.
80. Hemmelgarn, B.R., et al., *Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes*. JAMA, 2010. **303**(5): p. 423-9.
81. Medapalli, R.K., J.C. He, and P.E. Klotman, *HIV-associated nephropathy: pathogenesis*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011. **20**(3): p. 306-11.
82. Eitner, F., et al., *Chemokine receptor CCR5 and CXCR4 expression in HIV-associated kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(5): p. 856-67.
83. Ray, P.E., et al., *Infection of human primary renal epithelial cells with HIV-1 from children with HIV-associated nephropathy*. Kidney Int, 1998. **53**(5): p. 1217-29.
84. Cantor, E.S., P.L. Kimmel, and J.P. Bosch, *Effect of race on expression of acquired immunodeficiency syndrome-associated nephropathy*. Arch Intern Med, 1991. **151**(1): p. 125-8.
85. US Renal Data System. *2009 Annual Data Report. Atlas of CKD and ESRD*. 2009. Zuletzt aufgerufen am 10.10.2012 unter: <http://www.usrds.org/atlas.aspx>
86. Lucas, G.M., et al., *Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races*. J Infect Dis, 2008. **197**(11): p. 1548-57.
87. Marras, D., et al., *Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy*. Nat Med, 2002. **8**(5): p. 522-6.
88. Szczech, L.A., et al., *The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection*. Kidney Int, 2004. **66**(3): p. 1145-52.
89. Wyatt, C.M., P.E. Klotman, and V.D. D'Agati, *HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy*. Semin Nephrol, 2008. **28**(6): p. 513-22.
90. Nahar, A., et al., *Pyelonephritis and acute renal failure*. Am J Med Sci, 2004. **328**(2): p. 121-3.
91. Perazella, M.A., *Acute renal failure in HIV-infected patients: a brief review of common causes*. Am J Med Sci, 2000. **319**(6): p. 385-91.
92. Coca, S. and M.A. Perazella, *Rapid communication: acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity*. Am J Med Sci, 2002. **324**(6): p. 342-4.
93. Jao, J. and C.M. Wyatt, *Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney*. Adv Chronic Kidney Dis, 2010. **17**(1): p. 72-82.

94. Gupta, S.K., *Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system*. AIDS Patient Care STDS, 2008. **22**(2): p. 99-103.
95. Izzedine, H., M. Harris, and M.A. Perazella, *The nephrotoxic effects of HAART*. Nat Rev Nephrol, 2009. **5**(10): p. 563-73.
96. Rho, M. and M.A. Perazella, *Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients*. Curr Drug Saf, 2007. **2**(2): p. 147-54.
97. Maloberti, A., et al., *Metabolic Syndrome in Human Immunodeficiency Virus-Positive Subjects: Prevalence, Phenotype, and Related Alterations in Arterial Structure and Function*. Metab Syndr Relat Disord, 2013.
98. Gutierrez, A.D. and A. Balasubramanyam, *Dysregulation of glucose metabolism in HIV patients: epidemiology, mechanisms, and management*. Endocrine, 2012. **41**(1): p. 1-10.
99. European AIDS Clinical Society. *EACS Guidelines - Version 8.0*. 2015. Zuletzt aufgerufen am 22 Nov 2015 unter: http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8.0-english_revised-20151104.pdf
100. Gupta, S.K., et al., *Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(11): p. 1559-85.
101. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, *KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. Kidney Int Suppl, 2013. **3**(1).
102. Ginsberg, J.M., et al., *Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria*. N Engl J Med, 1983. **309**(25): p. 1543-6.
103. Quételet, A., *Recherches sur le poids de l'homme aux different âges*. Nouveaux Memoires de l'Academie Royale des Sciences et Belle-Lettres de Bruxelles. 1832, Bruxelles.
104. Centers for Disease Control, *Healthy Weight: Assessing Your Weight: BMI: About Adult BMI*. 2011.
105. US National Institute of Health, *Body Mass Index: How to Measure Obesity*. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity In Adults: The Evidence Report. 1998, Bethesda, MD: National Institute of Health.
106. National Heart Lung and Blood Institute, *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, in *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. 2004: Bethesda MD.
107. Centers for Disease Control. *HIV/AIDS Surveillance Report. 2009 (Vol. 21)*. 2010. Zuletzt aufgerufen am 3.8.2013 unter: http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_2009_HIV_Surveillance_Report_vol_21.pdf
108. Hosmer, D.W., B. Jovanovic, and S. Lemeshow, *Best Subsets Logistic Regression*. Biometrics, 1989. **45**(4): p. 1265-70.
109. Kleinbaum, D.G. and M. Klein, *Logistic Regression: A Self-Learning Text*. Statistics for Biology and Health. Vol. 3. 2010, Berlin: Springer Science+Business Media.
110. Statistisches Amt der Landeshauptstadt München. *Die Bevölkerung am 31.12.2012 differenziert nach Migrationsgruppen*. 2013. Zuletzt aufgerufen am 6.1.2014 unter: <http://www.muenchen.de/rathaus/dms/Home/Stadtinfos/Statistik/bevoelkerung/aktuelle-jahreszahlen/jt130111.pdf>
111. Statistisches Amt der Landeshauptstadt München. *Die ausländische Bevölkerung nach der Staatsangehörigkeit 2012*. 2013. Zuletzt aufgerufen am 6.1.2014 unter: <http://www.muenchen.de/rathaus/dms/Home/Stadtinfos/Statistik/bevoelkerung/aktuelle-jahreszahlen/jt130115.pdf>
112. Bickel, M. *Acute Kidney Injury Caused by Tenofovir Disoproxil Fumarate and Diclofenac Co-administration*. 2013. Zuletzt aufgerufen am 10.1.2014 unter: <http://www.multiwebcast.com/eacs/2013/14th/39183/markus.bickel.acute.kidney.injury.caused.by.tenofovir.disoproxil.fumarate.and.html>

113. Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München. *Einsenderhandbuch - Verfahrensliste*. 2013. Zuletzt aufgerufen am 11.9.2013 unter: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Institut-fuer-Laboratoriumsmedizin/download/de/untersuchungsverfahren/Verfahrensliste.pdf>
114. Furnival, G.M. and R.W. Wilson, *Regression by Leaps and Bounds*. Technometrics, 1974(16): p. 499-511.
115. SAS Institute Inc. *The LOGISITC Procedure: Effect-Selection Methods :: SAS/STAT(R) 9.22 User's Guide*. 2014. Zuletzt aufgerufen am 11.8.2014 unter: http://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63347/HTML/default/viewer.htm#statug_logistic_sect036.htm
116. Raviglione, M., et al., *Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments*. Lancet, 2012. **379**(9829): p. 1902-13.
117. Harries, A.D., et al., *The HIV-associated tuberculosis epidemic--when will we act?* Lancet, 2010. **375**(9729): p. 1906-19.
118. Hull, M.W., P. Phillips, and J.S. Montaner, *Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS*. Chest, 2008. **134**(6): p. 1287-98.
119. Boccara, F., et al., *HIV and coronary heart disease: time for a better understanding*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(5): p. 511-23.
120. Stanley, T.L. and S.K. Grinspoon, *Body composition and metabolic changes in HIV-infected patients*. J Infect Dis, 2012. **205** Suppl 3: p. S383-90.
121. Wyatt, C.M. and P.E. Klotman, *HIV-1 and HIV-Associated Nephropathy 25 Years Later*. Clin J Am Soc Nephrol, 2007. **2** Suppl 1: p. S20-4.
122. Fernando, S.K., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population*. Am J Med Sci, 2008. **335**(2): p. 89-94.
123. Aaron, K.J., et al., *Prevalence of proteinuria and elevated serum cystatin C among HIV-Infected Adolescents in the Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health (REACH) study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2012. **61**(4): p. 499-506.
124. Estrella, M.M., et al., *Chronic kidney disease and estimates of kidney function in HIV infection: a cross-sectional study in the multicenter AIDS cohort study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2011. **57**(5): p. 380-6.
125. Yanik, E.L., et al., *HIV and proteinuria in an injection drug user population*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(10): p. 1836-43.
126. Gravemann, S., et al., *Low-grade proteinuria is highly prevalent in HIV-positive patients on antiretroviral treatment*. AIDS, 2014.
127. Reynes, J., et al., *Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate ≥ 60 ml/min per 1.73 m²*. AIDS, 2013. **27**(8): p. 1295-302.
128. Kohler, J.J., et al., *Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules*. Lab Invest, 2009. **89**(5): p. 513-9.
129. Izzedine, H., et al., *Tenofovir/probenecid combination in HIV/HBV-coinfected patients: how to escape Fanconi syndrome recurrence?* AIDS, 2010. **24**(7): p. 1078-9.
130. Peyriere, H., et al., *Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004. **35**(3): p. 269-73.
131. Karras, A., et al., *Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(8): p. 1070-3.
132. Herlitz, L.C., et al., *Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities*. Kidney Int, 2010. **78**(11): p. 1171-7.
133. Hall, A.M., et al., *Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence*. Am J Kidney Dis, 2011. **57**(5): p. 773-80.
134. Mocroft, A., et al., *Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients*. AIDS, 2010. **24**(11): p. 1667-78.

135. Scherzer, R., et al., *Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection*. AIDS, 2012. **26**(7): p. 867-75.
136. Ryom, L., et al., *Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study*. J Infect Dis, 2013. **207**(9): p. 1359-69.
137. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.
138. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
139. Fine, D.M. and J.E. Gallant, *Nephrotoxicity of antiretroviral agents: is the list getting longer?* J Infect Dis, 2013. **207**(9): p. 1349-51.
140. Crane, H.M., et al., *Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir*. AIDS, 2007. **21**(11): p. 1431-9.
141. Plosker, G.L., *Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in HIV-1 pre-exposure prophylaxis*. Drugs, 2013. **73**(3): p. 279-91.
142. Gallant, J.E., et al., *Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial*. JAMA, 2004. **292**(2): p. 191-201.
143. Arribas, J.R., et al., *Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2008. **47**(1): p. 74-8.
144. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. *Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland, 1871 bis 2012*. 2014. Zuletzt aufgerufen am 4.7.2014 unter: http://www.bib-demografie.de/SharedDocs/Publikationen/DE/Download/Abbildungen/02/a_02_15_durchschnittsalter_d_ab1871.pdf;jsessionid=E274E4AD34959E12508613090A5A2DCF.2_cid331?__blob=publicationFile&v=6
145. Centers for Disease Control. *HIV/AIDS Surveillance Report. 2003 (Vol. 15)*. 2004. Zuletzt aufgerufen am 3.8.2013 unter: http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_2003_HIV_Surveillance_Report_vol_15.pdf
146. Centers for Disease Control. *HIV/AIDS Surveillance Report. 2006 (Vol. 18)*. 2007. Zuletzt aufgerufen am 3.8.2013 unter: http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_2006_HIV_Surveillance_Report_vol_18.pdf
147. Greene, M., et al., *Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age*. JAMA, 2013. **309**(13): p. 1397-405.
148. Chiao, E.Y., K.M. Ries, and M.A. Sande, *AIDS and the elderly*. Clin Infect Dis, 1999. **28**(4): p. 740-5.
149. el-Sadr, W. and J. Gettler, *Unrecognized human immunodeficiency virus infection in the elderly*. Arch Intern Med, 1995. **155**(2): p. 184-6.
150. Schable, B., S.Y. Chu, and T. Diaz, *Characteristics of women 50 years of age or older with heterosexually acquired AIDS*. Am J Public Health, 1996. **86**(11): p. 1616-8.
151. Casau, N.C., *Perspective on HIV infection and aging: emerging research on the horizon*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(6): p. 855-63.
152. Kohli, R., et al., *Aging and HIV infection*. J Urban Health, 2006. **83**(1): p. 31-42.
153. Scherzer, R., et al., *A chronic kidney disease risk score to determine tenofovir safety in a prospective cohort of HIV-positive male veterans*. AIDS, 2014. **28**(9): p. 1289-95.
154. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J Hypertens, 2013. **31**(7): p. 1281-357.
155. Ibsen, H., et al., *Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study*. Hypertension, 2005. **45**(2): p. 198-202.

156. de Zeeuw, D., et al., *Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy*. *Circulation*, 2004. **110**(8): p. 921-7.
157. Schmieder, R.E., et al., *[Subclinical albuminuria, microalbuminuria and proteinuria--accepted cardiovascular risk markers?]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2006. **131**(47): p. 2665-71.
158. Hadigan, C., et al., *Microalbuminuria in HIV disease*. *Am J Nephrol*, 2013. **37**(5): p. 443-51.
159. Samaras, K., *The burden of diabetes and hyperlipidemia in treated HIV infection and approaches for cardiometabolic care*. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2012. **9**(3): p. 206-17.
160. Bolignano, D. and C. Zoccali, *Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review*. *Nephrol Dial Transplant*, 2013.
161. Navaneethan, S.D., et al., *Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4**(10): p. 1565-74.
162. Gervasoni, C., et al., *Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events*. *PLoS One*, 2013. **8**(12): p. e80242.
163. Deti, E.K., et al., *Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France*. *HIV Med*, 2010. **11**(5): p. 308-17.
164. Kiser, J.J., et al., *Pharmacokinetics of antiretroviral regimens containing tenofovir disoproxil fumarate and atazanavir-ritonavir in adolescents and young adults with human immunodeficiency virus infection*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008. **52**(2): p. 631-7.
165. Nishijima, T., et al., *Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients*. *PLoS One*, 2011. **6**(7): p. e22661.
166. Flegal, K.M., et al., *Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity*. *JAMA*, 2005. **293**(15): p. 1861-7.
167. Steensma, C., et al., *Comparing life expectancy and health-adjusted life expectancy by body mass index category in adult Canadians: a descriptive study*. *Popul Health Metr*, 2013. **11**(1): p. 21.
168. Vrouenraets, S.M., et al., *Randomized comparison of metabolic and renal effects of saquinavir/r or atazanavir/r plus tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients*. *HIV Med*, 2011. **12**(10): p. 620-31.
169. Islam, F.M., et al., *Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis*. *BMC Public Health*, 2012. **12**: p. 234.
170. Di Biagio, A., et al., *Risk factors for chronic kidney disease among human immunodeficiency virus-infected patients: A European case control study*. *Clin Nephrol*, 2011. **75**(6): p. 518-23.
171. Purswani, M., et al., *Tenofovir treatment duration predicts proteinuria in a multiethnic United States Cohort of children and adolescents with perinatal HIV-1 infection*. *Pediatr Infect Dis J*, 2013. **32**(5): p. 495-500.
172. Szczech, L.A., et al., *Microalbuminuria in HIV infection*. *AIDS*, 2007. **21**(8): p. 1003-9.
173. Mocroft, A., et al., *Chronic renal failure among HIV-1-infected patients*. *AIDS*, 2007. **21**(9): p. 1119-27.
174. Szczech, L.A., et al., *Microalbuminuria predicts overt proteinuria among patients with HIV infection*. *HIV Med*, 2010. **11**(7): p. 419-26.
175. Atta, M.G., et al., *Nephrotic range proteinuria and CD4 count as noninvasive indicators of HIV-associated nephropathy*. *Am J Med*, 2005. **118**(11): p. 1288.
176. Franceschini, N., et al., *Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients*. *Kidney Int*, 2005. **67**(4): p. 1526-31.
177. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, *Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies*. *Clin Infect Dis*, 2010. **50**(10): p. 1387-96.
178. Sterne, J.A., et al., *Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies*. *Lancet*, 2009. **373**(9672): p. 1352-63.

179. Lundgren, J.D., et al., *When to start antiretroviral therapy: the need for an evidence base during early HIV infection*. BMC Med, 2013. **11**: p. 148.
180. Babiker, A.G., et al., *Considerations in the rationale, design and methods of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study*. Clin Trials, 2013. **10**(1 Suppl): p. S5-S36.
181. Yamagata, K., et al., *Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study*. Kidney Int, 2007. **71**(2): p. 159-66.
182. Orth, S.R., *Smoking and the kidney*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(6): p. 1663-72.
183. Appel, R.G., et al., *Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy*. Kidney Int, 1995. **48**(1): p. 171-6.
184. Black, H.R., et al., *Effect of heavy cigarette smoking on renal and myocardial arterioles*. Nephron, 1983. **34**(3): p. 173-9.
185. Brenner, B.M., T.W. Meyer, and T.H. Hostetter, *Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease*. N Engl J Med, 1982. **307**(11): p. 652-9.
186. Halimi, J.M., et al., *Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population*. Kidney Int, 2000. **58**(3): p. 1285-92.
187. Murphree, D.D. and S.M. Thelen, *Chronic kidney disease in primary care*. J Am Board Fam Med, 2010. **23**(4): p. 542-50.
188. Regalado, M., S. Yang, and D.E. Wesson, *Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension*. Am J Kidney Dis, 2000. **35**(4): p. 687-94.
189. Haroun, M.K., et al., *Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(11): p. 2934-41.
190. Ross, M.J., P.E. Klotman, and J.A. Winston, *HIV-associated nephropathy: case study and review of the literature*. AIDS Patient Care STDS, 2000. **14**(12): p. 637-45.
191. Rakotondravelo, S., et al., *Complicated atazanavir-associated cholelithiasis: a report of 14 cases*. Clin Infect Dis, 2012. **55**(9): p. 1270-2.
192. Jacques, A.C., et al., *Atazanavir-associated choledocholithiasis leading to acute hepatitis in an HIV-infected adult*. Ann Pharmacother, 2010. **44**(1): p. 202-6.
193. Rockwood, N., et al., *Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir*. AIDS, 2011. **25**(13): p. 1671-3.
194. Couzigou, C., et al., *Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(8): p. e105-8.
195. Hamada, Y., et al., *High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2012. **55**(9): p. 1262-9.
196. Izzedine, H., et al., *Atazanavir crystal nephropathy*. AIDS, 2007. **21**(17): p. 2357-8.
197. Anderson, P.L., et al., *Atazanavir-containing renal calculi in an HIV-infected patient*. AIDS, 2007. **21**(8): p. 1060-2.
198. Brewster, U.C. and M.A. Perazella, *Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor*. Am J Kidney Dis, 2004. **44**(5): p. e81-4.
199. Schmid, S., et al., *Acute interstitial nephritis of HIV-positive patients under atazanavir and tenofovir therapy in a retrospective analysis of kidney biopsies*. Virchows Arch, 2007. **450**(6): p. 665-70.
200. Green, S.T., et al., *Renal calculi developing de novo in a patient taking saquinavir*. Int J STD AIDS, 1998. **9**(9): p. 555.
201. Engeler, D.S., et al., *Nelfinavir urinary stones*. J Urol, 2002. **167**(3): p. 1384-5.
202. Doco-Lecompte, T., et al., *Lopinavir-ritonavir (Kaletra) and lithiasis: seven cases*. AIDS, 2004. **18**(4): p. 705-6.

203. US National Institute of Health. *AIDSinfo Drug Database: Nevirapine*. 2014. Zuletzt aufgerufen am 8.7.2014 unter: <http://aidsinfo.nih.gov/drugs/116/viramune-xr/0/professional>
204. van der Valk, M., et al., *Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile*. *AIDS*, 2001. **15**(18): p. 2407-14.
205. Flexner, C., *HIV drug development: the next 25 years*. *Nat Rev Drug Discov*, 2007. **6**(12): p. 959-66.
206. European Medicines Agency. *Human medicines - Celsentri*. 2007. Zuletzt aufgerufen am 12.8.2014 unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000811/human_med_000689.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
207. Lieberman-Blum, S.S., H.B. Fung, and J.C. Bandres, *Maraviroc: a CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection*. *Clin Ther*, 2008. **30**(7): p. 1228-50.
208. US Food and Drug Administration. *Expanded indication for Selzentry (maraviroc)*. 2009. Zuletzt aufgerufen am 8.7.2014 unter: <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/hivandaidsactivities/ucm191962.htm>
209. Whelton, A., *Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications*. *Am J Med*, 1999. **106**(5B): p. 13S-24S.
210. Perazella, M.A., *Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity*. *Am J Med Sci*, 2003. **325**(6): p. 349-62.
211. Simpson, D.M. and M. Tagliati, *Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection*. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995. **9**(2): p. 153-61.
212. Szczech, L.A., et al., *Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection*. *Kidney Int*, 2002. **61**(1): p. 195-202.
213. Tsui, J., et al., *Hepatitis C seropositivity and kidney function decline among women with HIV: data from the Women's Interagency HIV Study*. *Am J Kidney Dis*, 2009. **54**(1): p. 43-50.
214. Mocroft, A., et al., *Hepatitis B and C Co-Infection Are Independent Predictors of Progressive Kidney Disease in HIV-Positive, Antiretroviral-Treated Adults*. *PLoS One*, 2012. **7**(7): p. e40245.
215. Peters, L., et al., *Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients*. *AIDS*, 2012. **26**(15): p. 1917-1926.
216. Rhee, M.S., et al., *Risk factors for proteinuria in HIV-infected and -uninfected Hispanic drug users*. *Am J Kidney Dis*, 2008. **52**(4): p. 683-90.
217. Wyatt, C.M., et al., *The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. *AIDS*, 2008. **22**(14): p. 1799-807.
218. Cao, Y., et al., *Detection of the hepatitis C virus antigen in kidney tissue from infected patients with various glomerulonephritis*. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. **24**(9): p. 2745-51.
219. D'Amico, G. and A. Fornasieri, *Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus*. *Am J Kidney Dis*, 1995. **25**(3): p. 361-9.
220. Johnson, R.J., et al., *Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection*. *N Engl J Med*, 1993. **328**(7): p. 465-70.
221. Howard, A.A., R.S. Klein, and E.E. Schoenbaum, *Association of hepatitis C infection and antiretroviral use with diabetes mellitus in drug users*. *Clin Infect Dis*, 2003. **36**(10): p. 1318-23.
222. Jaffe, J.A. and P.L. Kimmel, *Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006. **1**(4): p. 655-67.
223. Sulkowski, M.S., et al., *Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus*. *Clin Infect Dis*, 2000. **30 Suppl 1**: p. S77-84.

224. Fernandez Guerrero, M.L., et al., *Endocarditis caused by Staphylococcus aureus: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome*. Medicine (Baltimore), 2009. **88**(1): p. 1-22.
225. Jung, O., et al., *Renal AA-amyloidosis in intravenous drug users--a role for HIV-infection?* BMC Nephrol, 2012. **13**: p. 151.
226. Gosmanov, A.R., B.M. Wall, and E.O. Gosmanova, *Diagnosis and treatment of diabetic kidney disease*. Am J Med Sci, 2014. **347**(5): p. 406-13.
227. Gross, J.L., et al., *Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment*. Diabetes Care, 2005. **28**(1): p. 164-76.
228. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
229. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.
230. Mogensen, C.E., *Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes*. N Engl J Med, 1984. **310**(6): p. 356-60.
231. Parving, H.H., et al., *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2001. **345**(12): p. 870-8.
232. Winston, J.A., et al., *Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection*. N Engl J Med, 2001. **344**(26): p. 1979-84.
233. Szczech, L.A., et al., *Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases*. Clin Nephrol, 2002. **57**(5): p. 336-41.
234. Wali, R.K., et al., *HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy*. Lancet, 1998. **352**(9130): p. 783-4.
235. Gupta, S.K., et al., *Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients*. Clin Nephrol, 2004. **61**(1): p. 1-6.
236. Gardner, L.I., et al., *Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. **32**(2): p. 203-9.
237. Jotwani, V., et al., *Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors*. Am J Kidney Dis, 2012. **59**(5): p. 628-35.
238. Agarwal, R., A. Panesar, and R.R. Lewis, *Dipstick proteinuria: can it guide hypertension management?* Am J Kidney Dis, 2002. **39**(6): p. 1190-5.
239. Gerstein, H.C., et al., *Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals*. JAMA, 2001. **286**(4): p. 421-6.
240. Mann, J.F., Q.L. Yi, and H.C. Gerstein, *Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease*. Kidney Int Suppl, 2004(92): p. S59-62.
241. Wyatt, C.M., et al., *Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic*. AIDS, 2007. **21**(15): p. 2101-3.
242. del Palacio, M., S. Romero, and J.L. Casado, *The use of biomarkers for assessing HAART-associated renal toxicity in HIV-infected patients*. Curr HIV Res, 2012. **10**(6): p. 521-31.
243. Maggi, P., et al., *Novel Antiretroviral Drugs and Renal Function Monitoring of HIV Patients*. AIDS Rev, 2014. **16**(3).
244. Barraclough, K., et al., *A comparison of the predictive performance of different methods of kidney function estimation in a well-characterized HIV-infected population*. Nephron Clin Pract, 2009. **111**(1): p. c39-48.
245. Inker, L.A., et al., *Performance of creatinine and cystatin C GFR estimating equations in an HIV-positive population on antiretrovirals*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2012. **61**(3): p. 302-9.
246. Szczech, L.A., et al., *Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(8): p. 1199-206.

247. Hall, A.M., et al., *Subclinical tubular injury in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy: a cross-sectional analysis*. Am J Kidney Dis, 2009. **54**(6): p. 1034-42.
248. Liangos, O., et al., *Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(3): p. 904-12.
249. Marchewka, Z., J. Kuzniar, and A. Dlugosz, *Enzymuria and beta2-mikroglobulinuria in the assessment of the influence of proteinuria on the progression of glomerulopathies*. Int Urol Nephrol, 2001. **33**(4): p. 673-6.
250. Bernard, A.M., D. Moreau, and R. Lauwerys, *Comparison of retinol-binding protein and beta 2-microglobulin determination in urine for the early detection of tubular proteinuria*. Clin Chim Acta, 1982. **126**(1): p. 1-7.
251. Maack, T., *Renal handling of low molecular weight proteins*. Am J Med, 1975. **58**(1): p. 57-64.
252. Sola-Del Valle, D.A., et al., *Urinary NGAL is a useful clinical biomarker of HIV-associated nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(7): p. 2387-90.
253. Haase, M., et al., *Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. Am J Kidney Dis, 2009. **54**(6): p. 1012-24.
254. Del Palacio, M., S. Romero, and J.L. Casado, *Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-infected patients*. AIDS Rev, 2012. **14**(3): p. 179-87.
255. Levey, A.S., et al., *The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report*. Kidney Int, 2011. **80**(1): p. 17-28.
256. Seybold, U., et al., *Proteinurie bei HIV-Infizierten: Mittelgradig, tubulär, Tenofovir-assoziiert*, in *Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress*. 2013. Innsbruck.

Publikationen aus dieser Arbeit:

Andreas J. Zeder, Robert Hilge, Johannes R. Bogner, Ulrich Seybold: *Prevalence and Risk Factors of Low Grade Proteinuria in HIV Infected Patients*. Poster H-887, 52nd ICAAC Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 9.-12. September 2012, San Francisco, USA

Ulrich Seybold, Andreas J. Zeder, Robert Hilge, Johannes R. Bogner: *Proteinurie bei HIV-Infizierten: Mittelgradig, tubulär, Tenofovir-assoziiert*. Abstract 281, Vortrag 13. Juni 2013, Poster 79. DÖAK 2013 – 6. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress, 12.-15. Juni 2013, Innsbruck, Österreich

Andreas J. Zeder, Robert Hilge, Svenja Schrader, Johannes R. Bogner, Ulrich Seybold: *Medium-Grade Tubular Proteinuria is Common in HIV-Positive Patients and Specifically Associated with Exposure to Tenofovir Disoproxil Fumarate*. *Infection* 2016 Oct;44(5):641-9.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Sektion Klinische Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt; an dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei einigen Personen bedanken, die mir auf dem Weg zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zuallererst gebührt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Professor J.R. Bogner als Leiter der Sektion Klinische Infektiologie für das in mich gesetzte Vertrauen und die freundliche Aufnahme ins Team der Infektionsambulanz, wodurch mir der Zugang zu klinischer Forschung und anspruchsvollem wissenschaftlichen Arbeiten ermöglicht wurde. Zudem spornte er mich dazu an, die Ergebnisse dieser Dissertation im Rahmen einer Publikation einem breiteren Publikum zugänglich zu machen.

Daraufhin möchte ich mich ganz besonders bei Herrn PD Dr. med. Ulrich Seybold bedanken, der mich von den ersten Schritten der Arbeit bis zu ihrer Abgabe intensiv und freundschaftlich betreute, mir dabei die Epidemiologie und statistische Verfahren näherbrachte, die Gelegenheit gab, meine Arbeit international zu präsentieren und vor allem jederzeit meine zahlreichen – manchmal komplizierten, und manchmal auch sinnvollen – Fragen stets kompetent und geduldig beantwortete.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Robert Hilge für die nephrologische Beratung und seine Hilfe im Rahmen meiner Publikation.

Darüber hinaus gilt mein Dank Frau Barbara Sonntag und Frau Ilse Ott, die mich sehr freundlich und geduldig in das EDV-System einarbeiteten, mir bei der Komplettierung meiner Daten halfen und stets ein offenes Ohr bei Fragen und Problemen bewiesen.

Bei meiner Mit-Doktorandin Dorothea Spirk möchte ich mich für die vertrauensvolle und überaus nette Zusammenarbeit sowie den fruchtbaren fachlichen Austausch im Laufe unserer Dissertationen bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Drena Vucetic und Frau Jasminka Susak, die jederzeit für einen reibungslosen Ablauf der Studie sowie die Gewinnung der Proben in der Infektionsambulanz sorgten sowie bei Frau Elisabeth Schumann für die rasche und zuverlässige Verarbeitung des Probenmaterials.

Abschließend möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Frau Christine bedanken, die dafür sorgte, dass meine Motivation bis zum Ende nicht nachließ und mich und meine Dissertation zu einem guten Ende führte.

Eidesstattliche Versicherung

VON

Andreas Zeder

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Prävalenz, Risikofaktoren und Bedeutung mittelgradiger Proteinurie bei HIV-positiven Patienten

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstätte einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand